

**INTRAUTERINE OPERATIONEN -
EIN LITERARISCHER ÜBERBLICK**

HILDEGARD BAUMGÄRTNER

~~1986~~

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0011

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W.Ch. Hecker

I n t r a u t e r i n e O p e r a t i o n e n -
e i n l i t e r a r i s c h e r Ü b e r b l i c k

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hildegard Baumgärtner

aus

Gräfelfing

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W.Ch. Hecker

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. J. Schmid-Thannwald

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. R. Grantzow

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 17.02.1987

Herrn Professor Hecker danke ich für die Überlassung des Themas

und Herrn Doktor Grantzow für die Betreuung

Inhalt

Einleitung	1
A. Diagnose pränataler Mißbildungen	2
A.I. Ultrasonographie	2
A.I.1. Prinzip der Ultrasonographie	2
A.I.2. Abbildungstechniken	2
A.I.2.a. Amplitudendarstellung (A-Mode).....	2
A.I.2.b. Leuchtstärkendarstellung (B-Mode) und Grauwerttechnik.....	2
A.I.2.c. Time-Motion-Mode (T-M-Mode), Bewegungsdarstellung.....	3
A.I.2.d. Echtzeitverfahren (Real-Time-Ultraschall).....	3
A.I.3. Nebenwirkungen des Ultraschalls	3
A.I.4. Ultraschalluntersuchung in der Geburtshilfe	4
A.I.4.a. Indikation.....	4
A.I.4.b. Untersuchungsschema, Mehrstufenkonzept	4
A.I.5. Erkennbare Mißbildungen	5
A.I.5.a. Hinweise auf Mißbildungen.....	5
A.I.5.b. Mißbildungen des Zentralnervensystems	6
A.I.5.c. Herzmißbildungen	7
A.I.5.d. Andere Mißbildungen im Thorax	7
A.I.5.e. Mißbildungen des Verdauungstraktes.....	8
A.I.5.f. Mißbildungen des Urogenitalsystems.....	9
A.I.5.g. Skelettmißbildungen	10
A.I.6. Allgemeine Probleme bei der Ultraschalldiagnose	11
A.II. Ergänzende Diagnostik.....	12
A.II.1. Amniozentese	12
A.II.2. Amniofetographie	12
A.II.3. Fetoskopie	13
A.II.4. Punktionen des Feten zu diagnostischen Zwecken.....	13

B.	Tierexperimentelle intrauterine Operationen an Säugetierfeten.	15
B.I.	Grundsätzlicher Ablauf intrauteriner Operationen	15
B.II.	Operationstechnische Probleme und Komplikationen	18
B.II. 1.	Medikation	18
B.II. 1.a.	Sedierung	18
B.II. 1.b.	Narkose	18
B.II. 1.c.	Tokolyse	20
B.II. 1.d.	Antibiotische Behandlung	21
B.II. 2.	Operationstechniken	22
B.II. 2.a.	Eingriffe mit vollständiger Entnahme des Feten.....	22
B.II. 2.b.	Eingriffe mit teilweiser Entnahme des Feten	23
B.II. 2.c.	Eingriffe ohne Entnahme des Feten	24
B.II. 3.	Intraoperative Sauerstoffminderversorgung des Feten	25
B.II. 4.	Eigenschaften fetaler Gewebe	25
B.III.	Zielsetzungen und Ergebnisse spezieller Operationen.....	26
B.III.1.	Studien zur fetalen Entwicklung und Physiologie	26
B.III.2.	Studien zur Pathogenese von Mißbildungen	26
B.III.3.	Mißbildungsmodelle und ihre intrauterinen Korrekturen.....	27
B.III.3.a.	Angeborene Zwerchfellhernie	27
B.III.3.b.	Angeborene Aorten- und Pulmonalklappenstenose.....	32
B.III.3.c.	Angeborene Harnabflußstörungen	33
B.III.3.d.	Kongenitaler Hydrozephalus	38
B.III.3.e.	Angeborene Skelettmißbildungen	39

C.	Intrauterine Operationen an menschlichen Feten.....	40
C.I.	Morbus haemolyticus fetalis.....	40
C.I. 1.	Transabdominale intraperitoneale Erythrozytentransfusion	40
C.I. 2.	Blutaustauschtransfusionen und Bluttransfusionen mit Hysterotomie	41
C.II.	Pleuraerguß und Aszites	45
C.II.1.	Thorakozentese	45
C.II.2.	Aszitespunktion.....	45
C.II.3.	Punktionen bei anderen Flüssigkeitsansammlungen.....	45
C.III.	Hydrozephalus	48
C.IV.	Harnabflußstörungen.....	52
C.IV.1.	Einseitige Hydronephrose	52
C.IV.2.	Doppelseitige Hydronephrose mit normalem und mit nicht angegebene- nem Fruchtwasservolumen.....	53
C.IV.3.	Harnabflußstörungen mit Oligohydramnion.....	59
C.V.	Indikationen zum intrauterinen Eingriff.....	63
C.V. 1.	Allgemeine Indikation.....	63
C.V. 2.	Spezielle Indikation	63
C.VI.	Ethische Fragen.....	65
D.	Diskussion	67
E.	Zusammenfassung.....	75
F.	Literaturverzeichnis	77

Einleitung

Unter intrauterinen Operationen werden chirurgische Eingriffe an Feten mit fortgesetzter Schwangerschaft verstanden.

Schon 1918 und 1919 berichteten die deutschen Frauenärzte MAYER und WOLFF über derartige Eingriffe, die sie an trächtigen Säugetieren durchgeführt hatten. In den 60er und 70er Jahren wurden mit Hilfe intrauteriner Operationen verschiedene angeborene Mißbildungen in Tierversuchen nachgeahmt und die Dauerkatheterisierung zur intensiven, kardiovaskulären Untersuchung des Säugetierfeten entwickelt. 1963 beschrieb LILEY die intrauterine Bluttransfusion zur Lebensrettung bei schweren Morbus hämolyticus fetalis.

Seit 1980 erscheint eine jährlich wachsende Zahl von Veröffentlichungen sowohl aus den USA als auch aus Europa über therapeutische intrauterine Eingriffe bei Mißbildungen. Die Voraussetzung lieferte die Fortentwicklung und Verbreitung der Ultraschalltechnik, die die pränatale Diagnose in einem großen Rahmen ermöglicht.

Im Folgenden soll der Stand der pränatalen Diagnostik von Mißbildungen dargestellt werden und ein vollständiger literarischer Überblick über die intrauterinen Operationen an menschlichen Feten, sowie ihrer tierexperimentellen Grundlagen gegeben werden. Berücksichtigt wurden alle Veröffentlichungen, die vor dem 1. Dezember 1983 erschienen sind.



A. Diagnose pränataler Mißbildungen

Eine operative, intrauterine Therapie setzt voraus, daß auch die Diagnose intrauterin gestellt wird. Die Ultrasonographie ist dafür am besten geeignet, da sie ein morphologisches Verfahren darstellt und vergleichsweise das geringste Risiko aufweist.

A.I. Ultrasonographie

A.I.1. Prinzip der Ultrasonographie

Die Abbildungstechniken mit Ultraschall haben eine gemeinsame Grundlage: ein Kristall wird durch ein elektrisches Feld so in Schwingungen versetzt, daß er Ultraschallwellen aussendet. Die Ultraschallwellen pflanzen sich fort in dem Gewebe, das untersucht werden soll. An Zwischenflächen physikalisch unterschiedlicher Gewebe werden sie teilweise reflektiert. Diese Echos werden in den Sendepausen vom gleichen Kristall wieder aufgefangen, in elektrische Signale umgewandelt, verstärkt und mit Hilfe einer Kathodenstrahlröhre zu sichtbaren Signalen transformiert. Je höher die Frequenz gewählt wird, desto größer ist die Auflösung, desto geringer aber auch die Eindringtiefe. Je uneinheitlicher die Dichte- und die Schallgeschwindigkeit der Gewebe, die der Schall durchwandert, desto stärker ist das Echo, das an den Grenzflächen entsteht (CAMPBELL 1979, DOLAND 1968, SABBAGHA, SHKOLNIK 1980).

A.I.2. Abbildungstechniken

A.I.2.a. Amplitudendarstellung

Die Echos erscheinen als vertikale Ausschläge über einer horizontalen Grundlinie, die der Rückkehrzeit, das heißt der Entfernung vom Schallkopf entspricht. Die Höhe der Ausschläge ist proportional zur Echostärke. Da nur jeweils eine Dimension untersucht werden kann, ist diese Technik nur nützlich beim Vermessen einer Tiefenausdehnung, deren Existenz und Position im Voraus bekannt ist, wie etwa des fetalen biparietelen Schädel durchmessers (DOLAND 1968, SABBAGHA, SHKOLNIK 1980).

A.I.2.b. Leuchtstärkendarstellung (B-Mode) und Grauwerttechnik

Zahlreiche Schallquellen sind linear angeordnet. Die Echos werden als helle Punkte dargestellt, die sich in Relation zu dem Ort im Körper, wo sie entstanden sind, vertikal abbilden. So ergibt sich ein Schnittbild der unter dem Schallkopf liegenden Anatomie.

Die gängige Grauwerttechnik gibt die Echos gemäß ihrer Stärke in Grau-

abstufungen wieder, wodurch das Gewebe genauer dargestellt und die diagnostische Anwendbarkeit des Ultraschalls vergrößert wird. Diese Methode eignet sich für qualitative Strukturuntersuchungen (CAMPBELL 1979, SABBAGHA, SHKOLNIK 1980).

A.I.2.c. Time-Motion-Mode (T-M-Mode), Bewegungsdarstellung

Diese Methode arbeitet mit einer Schallquelle. Sie bildet auf der Ordinate die Tiefenlage ab, die Abszisse ist die Zeitskala. Die Echos der inneren Strukturen werden als helle Punkte dargestellt, die sich verschieben, wenn Bewegungen stattfinden. Die Methode ist geeignet, um Bewegungsabläufe in einer einzigen räumlichen Dimension zu beobachten, sie hat ein breites Anwendungsgebiet in der Echokardiographie (SABBAGHA, SHKOLNIK 1980).

A.I.2.d. Echtzeitverfahren (Real-Time-Ultraschall)

B-Mode-Bilder (vergleiche A.I.2.b) werden in rascher Folge erzeugt und erlauben so die zweidimensionale Beobachtung einer sich bewegenden Schnittfläche. Dieses Verfahren ist besonders geeignet für die geburts-hilfliche Untersuchung, sowohl zur Darstellung der fetalen Dynamik als auch zur Messung fetaler Körperparameter (HOFFBAUER 1980, WLADIMIROFF 1980). Hier ist es heutzutage als Standardverfahren eingebürgert. Geräte mit einer Frequenz von 3,5 - 5 MHz, einer Eindringtiefe von mindestens 6 cm, einer Bildbreite von 10 cm, einer Lateralauflösung von 3 mm und einer Grautonabstufung von mindestens 16 werden bevorzugt verwendet (HANSMANN 1981, MÜLLER-HOLVE 1981).

A.I.3. Nebenwirkungen des Ultraschalls

Der diagnostische Gebrauch des Ultraschalls wird allgemein für gefahrlos gehalten auf Grund von in-vitro-Versuchen, Tierstudien, und weil Berichte über akute Nebenwirkungen beim Menschen offensichtlich fehlen (LELE 1979). STRATMEYER und CHRISTMAN hielten 1982 nach systematischer Untersuchung der wissenschaftlichen Literatur das augenblickliche Wissen über die biologischen Ultraschallwirkungen jedoch für lückenhaft und ungenügend. Die Möglichkeit verzögerter Wirkungen sei "im Grunde genommen nicht beachtet worden".

A.I.4. Ultraschalluntersuchung in der Geburtshilfe

A.I.4.a. Indikation

Die Bundesrepublik Deutschland hat seit 1980 die zweimalige Ultraschalluntersuchung aller Schwangeren in die Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen aufgenommen. Die erste Untersuchung soll möglichst in der 16. bis 20. Schwangerschaftswoche, die zweite in der 32. bis 36. Schwangerschaftswoche erfolgen. Über diesen Rahmen hinaus sind Untersuchungen nur nach einem Indikationenkatalog berechtigt.

A.I.4.b. Untersuchungsschema, Mehrstufenkonzept

MÜLLER-HOLVE e.a. stellten 1981 eine Checkliste für die Ultraschall-Basis-Untersuchung in der Schwangerschaft vor: nach einer Übersicht von kranial nach kaudal, wobei Mehrlinge festgestellt, Uteruswand, Lage und Struktur der Plazenta, Fruchtwassermenge und Vitalität des Feten beurteilt werden, folgt die "minuziöse fetale Organdiagnostik". Der Kopf wird in Bezug auf die Schädelform und die Echostruktur des Gehirns beurteilt, die Hirnventrikel im Querschnitt und der Nacken im Längsschnitt dargestellt, die Wirbelsäule zunächst im Längsschnitt, dann in Querschnitten untersucht. Der Brustraum, das Zwerchfell und der Bauchraum werden nach Mißbildungen abgesucht, letzterer mit besonderer Berücksichtigung des Nabelschnurabgangs. Die großen Gefäße, die Niere und die Blase werden dargestellt und grob das Skelettsystem beurteilt. Die Autoren schlugen weiter vor, im ersten Trimenon den Gestationssack quer und die Scheitel-Steißlänge auszumessen, ab der 10. Schwangerschaftswoche den biparietalen Schäeldurchmesser und den Thoraxquerdurchmesser zu ermitteln.

Mit dem Ziel möglichst alle Mißbildungsfälle pränatal zu erfassen, veröffentlichte HANSMANN 1981 ein "Mehrstufenkonzept": die erste Stufe umfaßt das Ultraschallscreening der Mutterschaftsvorsorge. Besonderer Wert soll hier darauf gelegt werden, Hinweiszeichen auf eine Mißbildung auszuschließen. Diese Zeichen umfassen anomales Fruchtwasservolumen als wichtigstes, dysproportioniertes Größenverhältnis einzelner Körperabschnitte, frühzeitig und unter Umständen extrem vermindertes Körperwachstum in der Verlaufsbeobachtung, anomale Formen im Körperumrißbild, Strukturanomalien von Organabbildungen und anomales Bewegungsverhalten des Feten. Bei gegebenem Verdacht ist eine weitergehende Untersuchung auf der zweiten Stufe des Konzeptes vorgesehen, die durch erweiterte Beurteilung der Sonoanatomie und ausführlichere Biometrie zur Bestätigung oder zum Ausschluß einer Mißbildung führen soll. Der dort tätige Unter-

sucher soll über eine "schwerpunktmäßig erworbene mehrjährige Erfahrung mit der Methode" verfügen und mindestens zwei Abbildungssysteme zur Verfügung haben. Für Problemfälle verschiedener Art sind auf der dritten Stufe hochqualifizierte Ultraschallzentren vorgesehen. Auf der zweiten und dritten Stufe soll auch die Ausschlussdiagnostik bei speziellen Risikoträgerinnen erledigt werden.

A.1.5. Erkennbare Mißbildungen

A.1.5.a. Hinweise auf Mißbildungen

Die **Polyhydramnie** kann durch eine Anomalie des Zentralnervensystems, eine Obstruktion des Verdauungstraktes proximal des Ileums, durch Morbus haemolyticus fetalis oder durch mütterlichen Diabetes mellitus hervorgerufen werden (QUEENAN 1970). HOBBSINS e.a. fanden bei 18% ihrer Polyhydramnion-Fälle eine Anomalie des Feten (HOBBSINS e.a. 1979).

Die **Oligohydramnie** ist, besonders wenn sie vor der 28. Schwangerschaftswoche auftritt, als Zeichen einer Störung der Harnwege oder der Nieren zu bewerten (HOBBSINS e.a. 1979). SCHMIDT, SCHROEDER e.a. entdeckten ein Oligohydramnion bei beidseitiger Nierenagenesie bereits in der 14. Schwangerschaftswoche.

Fetaler Aszites stellt sich als ein echofreies Gebiet dar, das den intraperitonealen Inhalt umgibt und die Leber einrahmt. Am häufigsten ist er Ausdruck einer Herzinsuffizienz des Feten. HANSMANN diagnostizierte den Aszites in einem Fall schon in der 16. Schwangerschaftswoche. Der Aszites kann sich auch wieder zurückbilden (HOBBSINS e.a. 1979).

Beim **Hydrops fetalis** ist die Plazenta auf mehr als 5 cm verdickt. Hydrops fetalis ist meist mit Aszites und oft mit einer Lebervergrößerung verbunden. Der jüngste, mit Ultraschall gesehene, hydropische Fetus war 15 Wochen alt (HOBBSINS e.a. 1979, SCHMIDT, KRAFI e.a. 1982).

A.I.5.b. Mißbildungen des Zentralnervensystems

Bei der **Anenzephalie** läßt sich kein sphärischer Kopfumriß darstellen, sie kann bereits ab der 13. Schwangerschaftswoche diagnostiziert werden - früher als die anderen Mißbildungen des Zentralnervensystems (CAMPBELL 1977, HANSMANN 1981).

1977 beschrieb CAMPBELL als erster die Ultraschallbilder von **Enzephalozelen**.

Große **Spina-bifida**-Mißbildungen zeigen sich in Wirbelsäulenlängsschnitten als Störung der Doppellinie, die von Wirbelkörpern und Wirbelbögen gebildet wird. Kleinere Mißbildungen werden erst im Wirbelsäulenquerschnitt sichtbar, wenn sich statt des kreisförmigen Kanals eine offene U-Form darstellt. CAMPBELL hält die Zeit zwischen 17. und 21. Schwangerschaftswoche für am besten geeignet, um die Diagnose zu stellen, da zu dieser Zeit die Wirbelsäulenkrümmung noch nicht ausgeprägt ist, und die Wirbelsäule in einem Schnittbild vollständig abgebildet werden kann (CAMPBELL 1977). HANSMANN beobachtete bei fünf Fällen von Spina bifida eine vorübergehende Mikrozephalie bis ungefähr zur 33. Schwangerschaftswoche, die danach in einem Aufholwachstum in eine Hydrozephalie überging.

Die Diagnose der **Mikrozephalie** ergibt sich aus einem Mißverhältnis der Kopf-Rumpfmaße (GARRETT, FISHER, KOSSOFF 1975). Zur Diagnose des fetalen **Hydrozephalus** wurde früher ebenfalls die Kopf-Rumpf-Dysproportion herangezogen (KRATOCHWIL 1973, SANTOS-RAMOS, DUENHOELTER 1975). Mit diesem Kriterium wurden aber nur die weit fortgeschrittenen Fälle erfaßt. GARRETT e.a. wiesen als erste auf die Bedeutung der Ventrikelgröße beim frühen und wenig ausgeprägten Hydrozephalus hin (GARRETT, FISHER, KOSSOFF 1975), der biparietale Schäeldurchmesser kann bis ca. zur 24. Schwangerschaftswoche normal sein (HOBBINS e.a. 1979). DENKHAUS und WINSBERG empfahlen Vorderhornmessungen als am verlässlichsten, JOHNSON e.a. veröffentlichten eine Meßtabelle für Seitenventrikel- und Hemisphärenweite und Ventrikel-Hemisphären-Quotienten (JOHNSON e.a. 1980).

Ab einem Schwangerschaftsalter von 13 bis 15 Wochen läßt sich die intrakranielle Anatomie erkennen (JOHNSON e.a. 1980). Beschrieben wurden weitere intrakranielle Anomalien wie eine Zyste der hinteren Schädelgrube (LEE, NEWTON 1976), eine Dandy-Walker-Zyste (JOHNSON e.a. 1980), ein intrakranielles Teratom (VINTERS e.a. 1982), eine Holoprosenzephalie und eine Zyklopie (NAKAMURA e.a. 1983, LEV-GUR e.a. 1983).

In Zusammenhang mit den Spaltbildungen wird regelmäßig betont, daß nu-

chale Myelomeningozelen mit **zystischen Lymphangiomen**, die sich gewöhnlich ebenfalls in der Halsgegend befinden, verwechselt werden können (CANTY e.a. 1981, DUNNE, JOHNSON 1979, HOBBSINS e.a. 1979). Die kaudalen Myelomeningozelen können mit **sakrokokzygealen Teratomen** verwechselt werden (MINTZ e.a. 1983, SANTOS-RAMOS, DUENHOELTER 1975).

A.1.5.c. Herzmißbildungen

Zur pränatalen Diagnose von Herzmißbildungen werden Real-Time- und T-M-Mode Ultraschall eingesetzt. Diagnosen können bereits ab der 16. bis 18. Schwangerschaftswoche gestellt werden. KLEINMAN und SANTULLI erkannten zahlreiche Herzmißbildungen: Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelseptumaplasie, Ostium primum persistens, intrauterinen Verschuß des Foramen ovale, hypoplastisches Linksherzsyndrom, Pulmonalatresie, fehlende Pulmonalklappe, doppelte Arteria pulmonalis, Truncus arteriosus persistens, Transposition der großen Gefäße, Fallotsche Tetralogie, Aortenisthmusstenose, Trikuspidalatresie, Ebstein Anomalie der Trikuspidalklappe, Canalis atrioventricularis persistens totalis, Rhabdomyom des Herzens und Ectopia cordis.

A.1.5.d. Andere Mißbildungen im Thorax

1975 erkannten GARRETT, KOSOFF und LAWRENCE einen Lungentumor in der 32. Schwangerschaftswoche. Flüssigkeitsansammlungen wie Pleuraergüsse und Chylothorax wurden diagnostiziert (DUNNE, JOHNSON 1979, PETRES e.a. 1982). DE VORE e.a. konnten mit der T-M-Abbildungstechnik Perikardergüsse darstellen.

Die Zwerchfellhernie wird als echofreier Bezirk im Brustraum nahe dem Herzen beschrieben (HOBBSINS e.a. 1979). SARDA e.a. konnten die Diagnose einmal schon in der 28. Schwangerschaftswoche stellen.

A.1.5.e. Mißbildungen des Verdauungstraktes

Bauchwanddefekte stellen sich als Masse vor der vorderen Bauchwand dar. Diese kann zystisch oder multizystisch sein, wenn es sich um Darm handelt, solide, wenn sich Leberanteile außerhalb des Abdomens befinden. Gastroschisis und Omphalozele sind schwierig voneinander zu unterscheiden (CAMERON e.a. 1978, CANTY e.a. 1981, DIDOLKAR 1981, GIULIAN, ALVEAR 1978, ROBERTS 1978, WLADIMIROFF e.a. 1983). Bei der Gastroschisis konnte der Nabelschnuransatz an normaler Stelle außerhalb der Hernie gefunden werden. Bei der Omphalozele war er auf der Hernie zu sehen, und eine Bruchsackwand konnte in vielen Fällen erkannt werden (BOVICELLI e.a. 1983, SABBAGHA, SHKOLNIK 1980). Bei einer ausgehnten Omphalozele konnte die Diagnose einmal schon in der 13. Schwangerschaftswoche gestellt werden (SCHMIDT e.a. 1981).

Obstruktionen des Magendarmtraktes werden an den erweiterten flüssigkeitsgefüllten Darmschlingen proximal der Stelle der Obstruktion erkannt. Vermehrtes Fruchtwasser begleitet gewöhnlich die Verschlüsse des oberen Magendarmtraktes. Früheste Beschreibungen stammen von Beobachtungen in der 26. Schwangerschaftswoche, wobei bis zur 23. Schwangerschaftswoche normale Befunde erhoben worden waren (BEAN e.a. 1978, BOVICELLI e.a. 1983).

Die **Duodenalatresie** bildet sich als „double bubble“ ab. Der Magen und der proximale Teil des Doudenums sind erweitert (GEE, ABDULLA 1978, LEES e.a. 1978, LOVEDAY e.a. 1975). Die weiter unten liegenden Atresien stellten sich als mehrere eiförmige oder schlauchförmige Bereiche dar, die sich bei einer späteren Untersuchung vergrößert hatten (BEAN e.a. 1978, CANTY e.a. 1981, LEE, WARREN 1977). Differentialdiagnostisch sind transiente Darmerweiterungen, Mesenterial-, Choledochus- und Leberzysten in Betracht zu ziehen (CANTY e.a. 1981, HOBBS e.a. 1979).

FARRANT diagnostizierte 1980 als erster eine **Ösophagusatresie**. In allen vier bisher beschriebenen Fällen stützte sich die Diagnose darauf, daß ein Polyhydramnion bestand, und der Magen nicht dargestellt werden konnte (FARRANT 1980, JASSINI e.a. 1982, ZEMLYN 1981). Diese Ultraschalldiagnose ist nur möglich bei Ösophagusatresien ohne trachaoösophageale Fistel des unteren Segments. Dieser Typ macht den weitaus geringsten Teil der Ösophagusatresien aus.

Nach Darmperforation aufgetretene **Mekoniumperitonitiden** wurden in der 35. Schwangerschaftswoche beschrieben (BOVICELLI e.a. 1983, SHALEV e.a.

1982, TOULOUKIAN, HOBBS 1980): gekennzeichnet werden sie durch neu aufgetretenen Aszites, eine Verdickung des Peritoneums und hochechoische Zonen mit dorsalem Schallschatten, die Kalzifizierungen entsprechen.

Eine „double bubble“ rechts lateral in dauernder Nähe zur Leberpforte wurde bereits in der 26. Schwangerschaftswoche richtig als **Choledochuszyste** und Gallenblase gedeutet (DEWBURY e.a. 1980, FRANK e.a. 1981).

A.I.5.f. Mißbildungen des Urogenitalsystems

Ab der 19. Schwangerschaftswoche können die Nieren verlässlich beurteilt werden (CAMPBELL 1979, CHINN, FILLY 1982). Die normale Blase wird zwischen der 13. und 19. Schwangerschaftswoche erstmals sichtbar (CAMPBELL 1979, CHINN, FILLY 1982, HANSMANN 1981).

1978 erkannten KEIRSE und MEERMAN als erste ein **Potter-Syndrom** pränatal. In einem Fall konnte die Diagnose schon in der 21. Schwangerschaftswoche gestellt werden (DUBBINS e.a. 1980): es bestand schweres Oligohydramnion, und die Blase war nicht sichtbar. Vergrößerte Nebennieren wurden gelegentlich für die fehlenden Nieren gehalten. Bei Verdacht auf Potter-Syndrom ist es üblich, der Mutter Furosemid zu verabreichen und die fetale Blase erneut zu suchen (DUBBINS e.a. 1980).

Ein Oligohydramnion besteht auch bei der autosomal rezessiv vererbten Form der Zystennieren **Typ Potter I**, die immer bilateral auftreten (OSATHANONDH, POTTER 1964). Solange die Zysten unterhalb des sonographischen Auflösungsvermögens liegen, stellen sich die Nieren als groß dar, wobei die Kelch-Figur und die Mark-Rinden-Grenze fehlen (HABIF e.a. 1982). HARRISON e.a. konnten bei einem Fall in der 35. Schwangerschaftswoche multizystische Flankenmassen erkennen (HARRISON, FILLY e.a. 1981).

Die Zystennieren **Typ Potter II** (OSATHANONDH, POTTER 1964), die meistens einseitig auftritt, wird als septierte, zystische Masse mit vollständig voneinander getrennten Zystenräumen beschrieben (CANTY e.a. 1981, CHINN, FILLY 1982). HARRISON e.a. diagnostizierten die Mißbildung schon in der 21. Schwangerschaftswoche (HARRISON, FILLY e.a. 1981). Tritt sie beidseitig auf, besteht zugleich ein Oligohydramnion (BARTLEY e.a. 1977, HOBBS e.a. 1979).

Die Zystennieren **Typ Potter II** ist nur schwer von einer fortgeschrittenen **Hydronephrose** zu unterscheiden (DELL ANGOLA e.a. 1982, BATEMAN e.a. 1980, DUNNE, JOHNSON 1979). Bei der geringgradigen Hydronephrose läßt sich eine größere und mehrere kleinere Zysten, die von der größeren aus-

gehen, erkennen (BATEMAN e.a. 1980, FRIEDBERG e.a. 1979). Bei der vesikoureteralen Obstruktion stellt sich der erweiterte Ureter dar, bei Harnröhrenklappen die vergrößerte Blase (HARRISON 1983, HOFMANN e.a. 1983). In schweren Fällen ist der Urinrückstau bis in die Nierenbecken erkennbar. An Hand der Ultraschalluntersuchung kann nicht unterschieden werden, ob ein Reflux oder eine Obstruktion vorliegt (BLANE e.a. 1983, CANTY e.a. 1981, DIAMENT e.a. 1963). Es wurden auch Blasenerweiterungen mit anderer Ursache beobachtet (FARKAS e.a. 1983, MÜLLER-HOLVE e.a. 1981).

Die Zystennieren Typ Potter IV, mit denen Klappen der hinteren Harnröhre assoziiert sein können, sind mit der Ultrasonographie nicht zu diagnostizieren (HARRISON, FILLY e.a. 1981, OSATHANONDH, POTTER 1964).

Flüssigkeit in beiden Hodensäcken wurde in der 28. Schwangerschaftswoche richtig als beidseitige Hydrozele gedeutet (DUNNE, JOHNSON 1979).

TOULOUKIAN und HOBBS erkannten im letzten Schwangerschaftstrimenon eine Ovarialzyste.

A.1.5.g. Skelettmißbildungen

Zum Ausschluß von fetalen Skelettdysplasien werden nur Real-Time-Ultraschallgeräte verwendet. GRANNUM und HOBBS veröffentlichten 1983 die folgenden Erkennungs- und Unterscheidungsmerkmale für Skelettdysplasien: die mit Normalwerten verglichene Länge der Röhrenknochen, die Echogenität der Knochen, der dorsale Schallschatten als Hinweis auf die Mineralisation der Knochen, die Knochenform, Frakturen und die Bewegungen. Zusätzlich beurteilten sie Schädel, Gesicht und Brustkorb und führten eine Echokardiographie durch. Mit Hilfe dieser Kriterien diagnostizierten die Autoren im zweiten Schwangerschaftstrimenon bei Risikopatientinnen Pseudoachondroplasie, thanatophoren Zwergwuchs, diastrophen Zwergwuchs, Ellis-van-Creveld-Syndrom, Roberts-Syndrom und Osteogenesis imperfecta.

Durch die Darstellung von Oberlippe und Gaumen ist die Diagnose von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten möglich.

Mißt man den Orbitaabstand aus, läßt sich auch Hypo- und Hypertelorismus erkennen (GRANNUM, HOBBS 1983).

Die ultrasonographische pränatale Erkennung von siamesischen Zwillingen wurde 1977 zum ersten Mal beschrieben (FAGAN 1977, WILSON e.a. 1977).

A.I.6. Allgemeine Probleme bei der Ultraschalldiagnose

Die Ultrasonographie wird eingeschränkt durch eine fortdauernd ungünstige Lage des Feten (KLEINMAN, SANTULLI 1983). Ein Oligohydramnion behindert die Untersuchung des Herzens und des Harntraktes (HANSMANN 1981, KLEINMAN, SANTULLI 1983), während ein Polyhydramnion für die Skelettuntersuchung ungünstig ist (GRANNUM, HOBBS 1983).

Das Hauptproblem bei der Ultrasonographie ist aber ihre große Abhängigkeit vom jeweiligen Untersucher. HANSMANN berichtete, daß etwa die Hälfte der Fälle, die nach sonographischer Untersuchung mit dem Verdacht auf eine Mißbildung an seine Klinik überwiesen worden waren, letztlich keine Mißbildung aufwiesen. Von den restlichen 50 % mit Mißbildung ergab sich wieder für rund die Hälfte eine andere Enddiagnose als die ursprüngliche Verdachtsdiagnose. SCHMIDT e.a. erwähnten, daß die von ihnen in der 13. Schwangerschaftswoche gesehene Omphalozele von einer zweiten Universitätsklinik und von einem mittleren Krankenhaus nicht bestätigt werden konnte (SCHMIDT e.a. 1981).

Aber auch in hochspezialisierten Zentren und trotz intensiver Suche wurden manchmal Fehlbildungen nicht erkannt. Kleine Spina-bifida-Mißbildungen wurden übersehen (CAMPBELL 1979, HANSMANN 1981). Hydronephrose und Zystennieren wurden fälschlich diagnostiziert (BLANE e.a. 1983, HANSMANN 1981, SARDA e.a. 1983). Besonders bei Mehrfachmißbildungen bereitete die vollständige Diagnose Schwierigkeiten (HARRISON 1985, WEINSTEIN e.a. 1982).

A.II. Ergänzende Diagnostik

A.II.1. Amniozentese

Die Amniozentese ist ab der 15. Schwangerschaftswoche möglich, am günstigsten ist der Zeitraum von der 16. bis zur 18. Schwangerschaftswoche. Vor jeder Punktion der Fruchthöhle soll der Sitz der Plazenta sonographisch bestimmt werden.

Die Fruchtwasseruntersuchung ermöglicht die Diagnose von Chromosomenanomalien, vererbten Stoffwechselerkrankungen, intrauterinen Virusinfektionen, die Geschlechtsbestimmung, die Bestimmung der Lungenreife und die Beurteilung des Schweregrades eines Morbus haemolyticus fetalis, sowie über das alpha-Fetoprotein Hinweise auf bestimmte Mißbildungen. Die Amniozentese ist nicht ohne Risiko für den Feten (MILUNSKY 1979).

Einige Autoren schlugen bei Mißbildungen des Verdauungstraktes vor, eine Amniozentese durchzuführen, um Chromosomenanomalien auszuschließen (BOVICELLI e.a. 1983). Die Duodenalatresie sei in 30 % der Fälle mit Trisomie 21 assoziiert (DUNNE, JOHNSON 1979). WLADIMIROFF forderte die sofortige Chromosomenbestimmung bei jeder intrauterin diagnostizierten Omphalozele (WLADIMIROFF e.a. 1983). HANSMANN hält auch die folgenden ultrasonographischen Befunde verdächtig auf Chromosomenaberration: frühe Wachstumsretardierung, auffallende Schädelform und -größe, frühe Oligohydramnie und eine auffallende Plazentastruktur.

A.II.2. Amniofetographie

Die Technik der Amniofetographie wurde erstmals 1930 von MENEES beschrieben: wie bei der Amniozentese wird die Fruchthöhle transabdominal punktiert, etwas Fruchtwasser entnommen und Röntgenkontrastmittel injiziert. Eine Röntgenaufnahme läßt die fetalen Körperumrisse erkennen. Auf einer zweiten Aufnahme, die 18 bis 24 Stunden später angefertigt wird, sieht man den fetalen Magendarmtrakt, da der Fetus inzwischen kontrastmittelhaltiges Fruchtwasser geschluckt hat.

Auf Frühaufnahmen können Meningozelen, Enzephalozelen und Omphalozenen, auf Spätaufnahmen Atresien des Magendarmtraktes und Zwerchfellhernien erkannt werden.

Röntgenuntersuchungen des Feten kommen nur in Ausnahmefällen in Betracht, da eine von der Dosis abhängige Häufung von Malignomen im Kindesalter beobachtet wurde (STEWART, KNEALE 1970)

A.II.3. Fetoskopie

Die direkte Betrachtung des Feten ermöglicht ein starres Endoskop, das transabdominal in die Fruchthöhle eingeführt wird. Zwischen der 16. und 19. Schwangerschaftswoche gelingt die Beobachtung am besten. Da die Fetoskopie hohe Komplikationsraten hat, ist sie für die Mißbildungsdiagnostik nicht geeignet. Chronischer Fruchtwasserverlust, Fehl- und Frühgeburten, Plazentalösung, Amnionitis und Verbluten des Feten wurden beobachtet.

Die Fetoskopie kann auch eingesetzt werden, um unter Sicht Blutproben aus der Nabelschnur oder aus Plazentagefäßen, sowie Leberbiopsien zu entnehmen.

Ihre Hauptaufgabe besteht in der Blutentnahme, wenn durch die Familienanamnese der Verdacht auf beta-Thalassämie oder Hämophilie A besteht, und eine Abtreibung in Betracht gezogen wird. Sie wird nur in spezialisierten Zentren durchgeführt (MAHONEY, HOBBS 1979, RODECK, NICOLAIDES 1983).

A.II.4. Punktionen des Feten zu diagnostischen Zwecken

VALENTI e.a. beschrieben die Punktion einer intraabdominalen Zyste, deren Herkunft unklar war. Im Nachhinein jedoch hielten sie die Punktion einer solchen Zyste für kontraindiziert, solange nicht mit allen anderen diagnostischen Verfahren eine Choledochuszyste ausgeschlossen werden kann.

HARRISON e.a. prüften öfters die Nierenfunktion von Feten mit doppelseitiger Hydronephrose. Ultraschallgeführt aspirierten sie den Urin aus Blase oder Nierenbecken und beobachteten, ob wieder Urin nachfloß. Manchmal gaben sie der Mutter noch zusätzlich Furosemid (145).

BARKE e.a. ventrikulographierten 1966 erstmals einen hydrozephalen Feten in Kopflage transzervikal. Bei einem hydrozephalen Feten in Beckenendlage setzten KELLNER e.a. eine transabdominale Ventrikulographie ein, um die Hirnmanteldicke zu bestimmen. ROSE konnte bei einem Feten in der 25. Schwangerschaftswoche eine Enzephalozele mit Kontrastmittel darstellen.

GORE e.a. und HARRISON e.a. (145) beschrieben die „perkutane antegrade Pyelographie“. Sie dient dazu, bei doppelseitiger Hydronephrose den Sitz des Abflußhindernisses zu bestimmen. Unter Ultraschallführung wird ein erweitertes Nierenbecken punktiert und Röntgenkontrastmittel injiziert.

Punktiert man statt dessen die erweiterte Blase und injiziert Kontrastmittel, erhält man ein Zystogramm. McFAYDEN e.a. konnten mit diesem Verfahren in der 24. Schwangerschaftswoche einen vesikoureteralen Reflux diagnostizieren.

B. Tierexperimentelle intrauterine Operationen an Säugetierfeten

1918 berichtete MAYER über die erste Operation eines Säugetierfeten mit anschließend fortgesetzter Trächtigkeit. Am vierten Tag nach der Operation ging das Muttertier jedoch an Peritonitis zugrunde. Beschreibungen der nächsten Operationen stammen von WOLFF 1919, der eine Vielzahl von Versuchstieren operierte, die bis zu sieben Tagen überlebten. Später gelang es, komplexe Operationen intrauterin auszuführen, wobei die Feten bis nach der Geburt überlebten.

B.I. Grundsätzlicher Ablauf intrauteriner Operationen

Als Versuchstiere dienten trächtige Mäuse, Hamster, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde, Schweine, Schafe, Rinder, Rhesusaffen und Paviane. Bis 1950 operierte man am häufigsten Ratten, später wurden die Schafe zu den beliebtesten Versuchstieren intrauteriner Operationen, denn der Schafsuterus ist während des Eingriffs gut relaxierbar, postoperative Frühgeburtsbestrebungen sind vergleichsweise gering. Die Lammfeten verfügen über eine ausreichende Größe bei relativ kurzer Tragzeit (siehe Tabelle 1), ihr Gewicht und ihre Kreislaufwerte sind denen menschlicher Feten ähnlich (HALLER e.a. 1978, FISHMAN e.a. 1978).

Sämtliche Operationen wurden fast ausschließlich in der zweiten Hälfte der Tragzeit ausgeführt (siehe Tabelle 1). Zur Narkotisierung der Nicht-Primaten waren Äther und Phenobarbital, das dem Muttertier intravenös oder intraperitoneal gegeben wurde, gebräuchlich. Manche Operateure kombinierten Phenobarbital mit Äther (COWEN, LAURENSEN 1959, DOMM, LEROY 1951, HALL, SCHNEIDERHAN 1945, KISKEN, SWENSON 1968), andere mit Halothan (ABRAMS 1972, HALLER e.a. 1978, 1974, HALLER, SUZUKI e.a. 1973, HARDY e.a. 1982), mit Lidocain (HOLDER, ASHCRAFT 1966, PICKETT, BRIGGS 1969) oder mit Curare (JACKSON, EGDAHL 1960). Seltener wurden Thiopental (DIXIT, COPPOLA 1970, KENT e.a. 1972), Halothan allein oder im Sauerstoff-Stickoxydulgemisch (FISHMAN e.a. 1978, IDRIS, NIKAI DOH 1967, SILVERSTEIN 1964, VLAHAKES e.a. 1981), Leitungsanästhesie (BECK 1971, OLSEN, ALLRED 1968) oder Lokalanästhesie (DeLORIMIER e.a. 1967, STARRETT, DeLORIMIER 1975) angewendet. Die Infektionsprophylaxe bestand am häufigsten aus Penicillin und Streptomycin (BERNSTINE, CORAN 1971, CARMEL e.a. 1965, DIXIT, COPPOLA 1970, HALLER e.a. 1978, MORGAN e.a. 1966), Progesterongaben waren üblich.

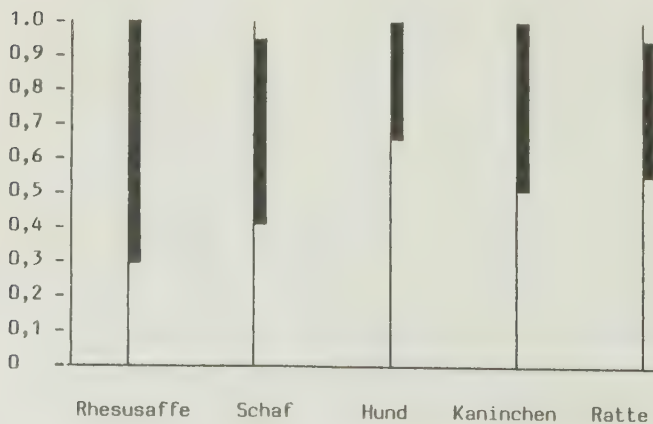
Tabelle 1:

Schwangerschaftsdauer verschiedener Tierarten in Tagen

Tage



Zeitpunkte intrauteriner Operationen bezogen auf die oben aufgeführte Schwangerschaftsdauer, die "1" gleichgesetzt wurde



Unterschiedlich hiervon und in sich einheitlicher wurde die Medikation der Primaten beschrieben (CHEZ 1977, CHEZ, HUTCHINSON 1969, DAVIDSON e.a. 1978, HARRISON, ANDERSON e.a. 1982, NOVY e.a. 1980, PARSHALL, SILVERSTEIN 1969, SUZUKI, PLENTL 1968, 1969): alle Autoren verwendeten Halothaninhalationsnarkosen in Konzentrationen von 0,5 - 2,5 Vol%, manchmal verbunden mit einem Sauerstoff-Stickoxydgemisch. Die Einleitung erfolgte mit Phencyclidinderivaten, die meistens mit Parasympatholytika kombiniert wurden. Zwei Autoren empfehlen eine postoperative Sedierung (CHEZ 1977, HARRISON, ANDERSON e.a. 1982). Prä- und vor allem postoperativ wurden Progesteron, Isoxsuprin, Indometacin und Fenoprofen als Tolytika eingesetzt. Die Antibiotikaabdeckung bestand aus Oxacillin (HARRISON, ANDERSON e.a. 1982), Ampicillin, Chloramphenicol, Kanamycin mit Naphcillin (NOVY e.a. 1980), Neomycin mit Bacitracin (SUZUKI, PLENTL 1968).

In Rücken- oder Halbseitenlage wurde der Zugang zum Uterus durch untere mediane Längsschnitte, weniger häufig durch paramediane Längsschnitte, Quer- oder Schrägschnitte erreicht. Nachdem der Uterus entweder teilweise aus der Bauchhöhle herausgezogen oder in situ belassen worden war, eröffnete man ihn an plazentafreier Seite. Vor der Eröffnung der Eihäute wurde manchmal Fruchtwasser mit einer Spritze abgesogen. Der Fetus blieb dann während der Operation entweder in utero oder er wurde zum Teil oder ganz herausgenommen. Die Versorgung über die Nabelschnur mußte jedoch immer bestehen bleiben. Alle der Luft ausgesetzten Gewebe mußten ständig befeuchtet und warm gehalten werden. Die Schwangerschaft wurde gewöhnlich intrauterin fortgesetzt: der Fetus wurde zurückverlagert, Fruchtkammer, Uterus, Peritoneum, Bauchdecken und Haut wieder verschlossen, wobei oft vorher das entnommene Fruchtwasser zurückerstattet oder durch Elektrolytlösung ersetzt wurde.

B.II. Operationstechnische Probleme und Komplikationen

Die intrauterine Operation bringt den Feten in die Gefahr der Infektion, der schlechten Sauerstoffversorgung und der vorzeitigen Austreibung. In Zusammenhang damit stehen die Medikation und die Operationstechnik. Erfahrungen und Ergebnisse diesbezüglicher Untersuchungen sind im Folgenden zusammengestellt.

B.II.1. Medikation

Sie umfaßt Sedierung, Narkose, Tokolyse und Antibiotika.

B.II.1.a. Sedierung

Menschenaffen wurden postoperativ mit Diazepam behandelt (HARRISON, ANDERSON e.a. 1982). COSMI e.a. berichten von einem „bemerkenswerten“ uteroplazentaren Transfer des Diazepam beim Menschen; der uteroplazentare Blutfluß bleibe jedoch unverändert.

B.II.1.b. Narkose

Barbiturate. HALLER, GOLLADAY e.a. warnten vor wiederholten Barbituratgaben während der Operation (Sie geben 1-2 mg Surital vor der Intubation), da diese zur Depression des Lammes führen können. Dementsprechend berichteten COSMI e.a. von einer Verminderung des uteroplazentaren Blutflusses beim barbituratbehandelten Schaf, die zur fetalen Asphyxie führt.

Phencyclidin und Ketamin. Beim Menschen bleibt bis zu einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht der uteroplazentare Blutfluß unverändert, in höheren Dosen führt das Phencyclidinderivat Ketamin zu einer mütterlichen Hyperventilation, Uterushyperaktivität und zur Verminderung des uteroplazentaren Blutflusses (COSMI e.a. 1983). Die uterotonische Wirkung des Ketamin soll dem Phencyclidin fehlen (NOVY e.a. 1980).

Halothan. Halothan wird geschätzt auf Grund seiner uterusrelaxierenden Begleitwirkung, die besondere Bedeutung bei Primaten erhält (NOVY e.a. 1980, HARRISON, ANDERSON e.a. 1982). Genauere Untersuchung über die Halothanwirkung wurden an Schafen angestellt: BIEHL e.a. zeigten, daß Halothan die Plazenta schnell passiert, den fetalen Blutdruck signifikant senkt, aber weder den uteroplazentaren Blutfluß noch den fetalen Säure-Basen-Status verändert. Zwei weitere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Halothanwirkung auf den asphyktischen Lammfeten, dessen Blutdruck gesteigert, Herzfrequenz erniedrigt und Schlagvolumen vermindert sind: nach 15-minütiger 1,5 %iger Halothannarkose des Muttertieres fiel

der unter der Asphyxie angestiegene Blutdruck wieder ab, fetales Schlagvolumen und Hirnblutfluß änderten sich aber nicht signifikant (YARNELL e.a. 1983). Nach längerer und stärkerer Halothanexposition jedoch fiel nicht nur der fetale Blutdruck ab, sondern auch die Sauerstoffsättigung des fetalen Blutes verminderte sich weiter, die fetale Azidose verstärkte sich, und der Hirnblutfluß, der anfänglich unter der Azidose zugenommen hatte, fiel wieder ab (PALAHNIUK e.a. 1979).

HARRISON e.a. empfehlen bei halothanbedingten mütterlichen Hypotensionen, sofort die Narkosetiefe zu verringern, intravenös Volumen zu infundieren und wenn nötig mit Ephedrin 1 mg i.v. zu behandeln (HARRISON, ANDERSON e.a. 1982).

Lokal- und Spinalanästhesie. Bei Affen wurden unter Lokal- und Spinalanästhesie schwere Hypotensionen, die verbunden waren mit einem Abfall des Schlagvolumens, des peripheren Gesamtwiderstandes und des uterinen Blutflusses, beobachtet. Ephedrin sei nur teilweise dagegen wirksam (NOVY e.a. 1980).

B.II.1.c. Tokolyse

Häufige Komplikationen intrauteriner Operationen sind postoperative Frühgeburtsbestrebungen. Auch über Uteruskontrakturen und Uterusrupturen wurde berichtet. Den Nichtprimaten verabreichte man häufig präoperativ und manchmal zusätzlich postoperativ Progesteron i.m., um Frühgeburtsbestrebungen zu verhindern (CARMEL e.a. 1965, CLOUTIER 1975, HALLER e.a. 1978, HOBEL 1970, PICKETT, BRIGGS 1969). Bei Primaten, deren Uterus sehr irritabel ist und die eine hohe Frühgeburtsrate aufweisen, wurden hauptsächlich beta-Sympathomimetika und Prostaglandinsynthetaseinhibitoren angewendet.

Beta-Sympathomimetika. JOHNSON e.a. konnten 1975 bei Isoxsuprinbehandelten Rhesusaffen keine übereinstimmende tokolytische Wirkung nachweisen. Ebenfalls an Rhesusaffen wurden nach Isoxsupringabe kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit mütterlichen Tachykardien beobachtet (HARRISON, ANDERSON e.a. 1982)

Prostaglandinsynthetaseinhibitoren. NOVY untersuchte die Indometacinwirkungen am Rhesusaffen: er fand eine Verlängerung der Tragzeit und eine Hemmung vorzeitiger Wehen (NOVY 1977). Rhesusaffen mit implantierten Dauerkathetern gab der Autor bei vorzeitigen Wehen über einige Stunden Indometacin-Infusionen mit 6 - 12 mg/h oder Fenoprofen 1 - 20 mg/min mit „großem Erfolg“. Präoperative Indometacingaben von 25 mg p.o. an drei Tagen waren jedoch sogar weniger erfolgreich als keine Vorbehandlung (NOVY e.a. 1980). Im Gegensatz dazu berichteten HARRISON e.a. über eine verbesserte (aber nicht signifikant bessere) Überlebensrate bei Rhesusaffen nach einmaliger präoperativer Indometacingabe von 10 mg i.v. (HARRISON, ANDERSON e.a. 1982). JOHNSON e.a. fanden nach einer Gabe von 200 mg Indometacin i.v. eine Abnahme der Uterusaktivität ohne einen Abfall des mütterlichen Blutdrucks oder des uterinen Blutflusses (JOHNSON e.a. 1975).

Über verschiedene Nebenwirkungen der Prostaglandinsynthetaseinhibitoren wurde berichtet: eine Indometacindauerbehandlung über 20 - 30 Tage war bei Rhesusaffenschwangerschaften bereits vor dem Geburtstermin und auch bei Übertragung mit schwerem Oligohydramnion, mütterlicher Anämie und einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (NOVY e.a. 1980). Auch mütterliche Oligurie und fetale gastrointestinale Hämorrhagie wurden in Zusammenhang mit Indometacin bei Rhesusaffen beobachtet (CHEZ 1977).

HEYMANN und RUDOLPH untersuchten 1976 die Kreislaufnebenwirkungen der Acetylsalicylsäure an Lammfeten: unter der Medikation stieg der Widerstand des Ductus arteriosus und der pulmonale Blutdruck an.

B.II.1.d. Antibiotische Behandlung

Die meisten Versuchstiere der ersten Intrauterin-Operateure erlagen Infektionen, vor allem der Peritonitis der Muttertiere. 1952 verwendeten JONES und HOOKER erstmals und mit Erfolg prophylaktisch Penecillin. Seither verabreichen die meisten Operateure den Muttertieren oder ins Fruchtwasser perioperativ Antibiotika.

B.II.2. Operationstechniken

Verschiedenartige Operationstechniken wurden entwickelt. Die Unterschiede bestehen vor allem darin, daß die fetomaternen Beziehungen während des Eingriffs weniger oder stärker gestört werden. Im Folgenden werden die Eingriffe in solche mit vollständiger, mit teilweiser und ohne Entnahme des Feten aus dem Uterus unterteilt.

B.II.2.a. Eingriffe mit vollständiger Entnahme des Feten

Bei diesen wird sowohl der Fetus als auch die Nabelschnur der Luft ausgesetzt, das intrauterine Volumen verringert und Fruchtwasser verloren. HEYMANN und RUDOLPH beobachteten 1967 unter diesen Umständen größere Veränderungen im fetalen Kreislauf von Schafen: der Plazentagefäßwiderstand wuchs an, und der Nabelschnurblutfluß fiel ab; die Blutgaswerte und der Säure-Basen-Status ließen jedoch keine größeren Abweichungen erkennen. Die Veränderungen ereigneten sich vermutlich teilweise aufgrund des Verlustes an intrauterinem Volumen und einer Kontraktion der Uteruswand. Entsprechend berichtete NICHOLAS, der Rattenfeten in den letzten acht Tagen der 21-tägigen Schwangerschaft operierte: "Once extruded it is practically impossible to replace the embryo within the uterus and also to repair the tear in the wall. Extrusion of the fetus generally dislodges the placental site and the animal is lost." ¹ (NICHOLAS 1925). WELLS schrieb 1950 über einen 18 - 20 Tage alten Rattenfeten, den er ganz aus dem Uterus genommen hatte und wieder dorthin zurücklegen wollte: "The uterus had become greatly contracted. Attempts to stretch it with instruments, resulted in tearing. As an improvisation the uterus wound was sutured in two places in order to prevent an impending separation of the placenta. The fetus and its umbilical cord were placed in the peritoneal cavity of the mother." ² Fast 60 % der so behandelten Rattenfeten über-

Übersetzungen des Verfassers: 1. „Ist der Embryo einmal außerhalb des Uterus, ist es praktisch unmöglich, ihn wieder hineinzubefördern und den Uterus wieder zu verschließen. Tritt der Fetus aus dem Uterus, führt dies gewöhnlich zur Plazentalösung und das Tier ist verloren.“

2. „Der Uterus war stark kontrahiert. Versuche, ihn mit Instrumenten aufzudehnen, führten dazu, daß er einriß. Als Notlösung wurde die Uteruswunde an zwei Stellen genäht, um die drohende Plazentalösung zu verhindern. Der Fetus und seine Nabelschnur wurden in die Bauchhöhle der Mutter gelegt.“

lebten bis zum Geburtstermin. Auch bereits WOLFF setzte dekapitierte und gliedamputierte Feten verschiedener Versuchstiere in die mütterliche Bauchhöhle ein, wo die Feten mit erhaltenem Plazentasitz bis zu sieben Tagen überlebten. Hinweise für diese Möglichkeit stammten aus einem schon 1903 von SITNER veröffentlichten Bericht über die Erzeugung sekundärer Bauchhöhlenschwangerschaften beim Kaninchen. Über die extrauterine Fortsetzung der Trächtigkeit wurde in späterer Zeit nur noch einmal berichtet (JONES, HOOKER 1952). Wegen der nur kurzen Überlebenszeiten der Feten wurde die Methode verlassen.

Genauso wurden Feten auch nur noch selten ganz aus dem Uterus herausgenommen. Es handelte sich dann meistens um Schafe, die noch vor dem letzten Drittel der Tragzeit operiert wurden (ABRAMS 1972, BLACK 1970, COWEN, LAURENSEN 1959, HARDY e.a. 1982, HOBEL 1970, THOMASSON e.a. 1970).

B.II.2.b. Eingriffe mit teilweiser Entnahme des Feten

Die Entnahme bleibt beschränkt; je nach Operationsgebiet wurde dieser Fetusteil (Oberkörper, Unterkörper, Kopf oder Gliedmaße) aus dem Uterus entnommen. Der Fruchtwasserverlust kann auf verschiedene Weise gering gehalten werden: eine Tabaksbeutelnaht noch vor der Eröffnung durch Uteruswand und Eihäute gelegt, fixiert die Eihäute und ermöglicht eine rasche Verkleinerung der Uterusöffnung zur Abdichtung (HARRISON, ANDERSON e.a. 1982, KISKEN, SWENSON 1968, TANAGHO 1972).

Wird die Fruchtblase nicht zugleich mit der Uteruswand eröffnet, können die fetalen Teile noch eingehüllt nach außen treten. Dieses Verfahren eignet sich für Amputationen (BORS 1925, DOMM, LEROY 1951). Der Fetus selbst kann, wird er sofort bei der Eröffnung der Fruchthöhle nach außen gezogen, bis er wie ein Keil in der Uterusöffnung steckt, den Fruchtwasserverlust verhindern (PARSHALL, SILVERSTEIN 1969); zusätzlich kann dann zur Fixierung Amnion und Uteruswand mit der Fetenhaut vernäht werden (BERNSTINE, CORAN 1971, HALLER, SUZUKI e.a. 1973, NIEDERHUBER e.a. 1971, PICKARD e.a. 1979).

Wurde der Kopf des Feten der Luft ausgesetzt, stülpte man, um eine Luftaspiration zu verhindern, eine Plastiktüte über ihn (HARDY e.a. 1982, OLSEN, ALLRED 1968, SUZUKI, PLENTL 1969).

B.II.2.c. Eingriffe ohne Entnahme des Feten

Diese Technik, bei der der Fetus am wenigsten gestört werden muß, wurde anfangs nur bei kleinen Eingriffen verwendet. Zum Beispiel wurden Rattenfeten durch die Uteruswand hindurch mit Iridektomiemessern das Rückenmark durchtrennt, ohne daß die Inzisionen einer Versorgung bedurften (HOOKER, NICHOLAS 1930).

Später entwickelten BARNARD und JACKSON e.a. an Hunden Operationstechniken, mit denen sie auch größere Eingriffe an Feten bewerkstelligten, ohne sie aus dem intrauterinen Milieu auch nur teilweise entfernen zu müssen (JACKSON, EGDAHL 1960). BARNARD operierte an den Mesenterialgefäßen von Hundefeten. Nachdem er die Hündinnen laparotomiert und den Uterus mit einem kleinen Einschnitt eröffnet hatte, ergriff er sofort mit einer kleinen Pinzette die Bauchhaut des Feten und zog sie in die Uteruswunde. Der Fetus diente so während der Operation als Verschluss, der den Austritt von Fruchtwasser verhinderte. 80 % der Feten wurden lebend geboren.

JACKSON e.a. legten vor der Uteruseröffnung über dem durch Palpation bestimmten Operationsgebiet eine fortlaufende ellipsenförmige Naht durch Uteruswand, Eihäute und fetale Haut, die den vorgesehenen Einschnitt einfaßte. Sie eröffneten die zusammengehefteten Schichten und legten eine weitere Naht um die Schnittkanten, so daß der Fetus vollständig fixiert war. Den Vorteil der Methode sahen JACKSON e.a. im Ausschalten unspezifischer Einflüsse auf den Feten (JACKSON, EGDAHL 1960, JACKSON e.a. 1960, 1963). Nachteilig ist die geringere Übersichtlichkeit im Vergleich zu den vorher beschriebenen Methoden.

In der Folgezeit wurde diese Methode besonders bei Hunden wiederholt angewendet (CLOUTIER 1975, HODARI, THOMAS 1969, HOLDER, ASHCRAFT 1966, 1967). BECK ersetzte bei der Operation von Lammfeten die Fixierungsnähte durch acht Pinzetten ("modified window technique" (BECK 1970). Aber auch an Rhesusaffen wurde in ähnlicher Weise verfahren (CHEZ 1977, NOVY e.a. 1980, SUZUKI, PLENTL 1968). In Versuchen von Dauerkatheterimplantationen hatten nach CHEZ diejenigen Operateure, die die Feten nicht aus dem Uterus entnommen hatten, die besten Überlebensraten erzielt.

B.II.3. Intraoperative Sauerstoffminderversorgung des Feten

Als Ursachen für den intraoperativen Sauerstoffmangel spielen nicht nur Medikamente eine Rolle (unter B.II.1.); er kann auch durch mütterliche Blutgasänderungen wie Hypoxie, Hyper- und Hypokapnie (COSMI e.a. 1983), sowie durch falsche Handhabungen während der Operation hervorgerufen werden: in Rückenlage kann der gravide Uterus die Vena cava abdrücken, der mütterliche Blutdruck und auch die Durchblutung des Uterus fallen dabei ab (COSMI e.a. 1983). Zieht man den Uterus zu weit in die Laparotomieöffnung, so daß uterine Gefäße abgeknickt werden, gefährdet man den venösen Rückfluß (JACKSON e.a. 1960). Auskühlung und Austrocknung können zur reflektorischen Minderdurchblutung führen (HALLER, SUZUKI e.a. 1973). Bei der Eröffnung des Uterus kann die Plazenta verletzt werden. Die Nabelschnurgefäße kontrahieren sich bei Zug, Kälte und Austrocknung (BECK 1970, HALLER e.a. 1978, HARDY e.a. 1982).

Die Operation soll deshalb besser nicht in Rückenlage durchgeführt werden. Um Temperatur- und Fechtigkeitsveränderungen zu vermeiden, können sowohl Uterus als auch Fetus in situ belassen oder alle aus ihrem Milieu genommenen Teile ständig warm gehalten und befeuchtet werden. Vor der Uteruseröffnung muß der Sitz der Plazenta (beim Rhesusaffen der Sitz zweier Plazenten und interplazentarer Gefäße) mittels Palpation bestimmt werden. Sauerstoffmangel der durch mütterliche Hypoxie verursacht war, besserte sich in Versuchen mit Schafen sofort, nachdem dem Muttertier Sauerstoff verabreicht worden war (RIVARD e.a. 1967).

B.II.4. Eigenschaften fetaler Gewebe

An Kaninchenfeten wurde die Hautreaktion auf verschiedene Nahtmaterialien geprüft: es zeigten sich keine Unterschiede (SANTORO e.a. 1982).

Die Wunden von Lammfeten heilten schneller als bei jedem erwachsenen Säugetier, bei geraden Schnittwunden blieb sogar eine Narbenbildung aus (BURRINGTON 1971, HESS 1954).

Auf der anderen Seite sind die fetalen Gewebe extrem zart. An Lammfeten zum Beispiel konnte die von JACKSON e.a. entwickelte Operationstechnik (B.II.2.c.) im mittleren Drittel der Tragzeit nicht angewendet werden, weil die unreifen Gewebe den erforderlichen Nähten nicht standhielten (BECK 1970).

B.II. Zielsetzungen und Ergebnisse spezieller Operationen

Die Operationen umfaßten Studien zur Entwicklung und Physiologie, zur Pathogenese und Pathophysiologie von Mißbildungen. An einigen für letzteren Zweck geschaffenen Mißbildungsmodellen wurden intrauterin Korrekturen vorgenommen. Diese sollen am ausführlichsten behandelt werden.

B.III.1. Studien zur fetalen Entwicklung und Physiologie

Dauerkatheterisierungen von Gefäßen erlauben kontinuierliche Messungen, hierfür waren Primaten die bevorzugten Versuchstiere (CHEZ 1977, NOVY e.a. 1980, SUZUKI, PLENTL 1969). Thymektomien DIXIT, COPPOLA 1970, FISHER e.a. 1964, KISKEN, SWENSON 1968, KRANER 1965), Kastrationen (JOST 1946, WELLS 1950), Rückenmarks- und Nervendurchtrennungen (ABRAMS 1972, GERARD, GRINKER 1931, HOOKER, NICHOLAS 1930) gaben Aufschluß über Entwicklungseinflüsse. Weitere Interessen galten der Heilung und Regeneration beim Feten (BOYDEN 1972, NICHOLAS 1925, 1926) und der Möglichkeit von Transplantationen (KRANER 1965, NIEDERHUBER e.a. 1971, SIVERSTEIN e.a. 1964).

B.III.2. Studien zur Pathogenese von Mißbildungen

Biliäre und intestinale Atresien ließen sich durch Abbinden der versorgenden Gefäße hervorrufen (ABRAMS 1972, ANDREWS e.a. 1970, BARNARD 1957, BLANC, SILVER 1962, HALLER e. a. 1978, MORGAN e.a. 1966, PICKETT, BRIGGS 1969, ROSENKRANTZ e.a. 1968, STONE, WILKINSON 1983). Andere Studien befaßten sich beispielsweise mit der intrauterinen Mangelernährung, der Gastroschisis, dem Schiefhals und dem Potter-Syndrom (COWEN, LAURENSEN 1959, HALLER e.a. 1978, 1974, HOBEL 1970, SHERMAN e.a. 1973, SYMCHYCH, WINCHESTER 1978).

B.III.3. Mißbildungsmodelle und ihre intrauterine Korrektur

B.III.3.a. Angeborenen Zwerchfellhernie

Die Tierversuche umfassen sechs Studien zur Morphologie und Pathophysiologie an chirurgisch in utero hervorgerufenen Hernien oder Scheinhernien, die bis auf eine Ausnahme an Schafen durchgeführt wurden, und weitere drei Studien über deren intrauterine Korrekturen (siehe Tabelle 2).

DeLORIMIER e.a. untersuchten die morphologische und die mechanische Lungenreifung bei Lammfeten und erzeugten Zwerchfellhernien, indem sie das Diaphragma teilexzidierten. Die Lungen waren dann bei der Geburt mechanisch und morphologisch unreif in Abhängigkeit zu dem Zeitpunkt, zu dem die Hernien entstanden waren.

Ebenfalls an Schafen riefen KENT e.a. zu noch früherer Tragzeit in ähnlicher Weise Diaphragmahernien hervor, die sie während der Geburt korrigierten. Sie bestätigten die Ergebnisse der obigen Autoren nur in funktioneller Hinsicht. Die Entwicklung der Bronchioli war normal fortgeschritten. Zusätzlich bestand eine pulmonale Hypertension, die bei mehr als der Hälfte ihrer Versuchstiere mit einem Rechts-Links-Shunt durch den Ductus arteriosus verbunden war. Auch bei Schafen mit bestehenden Hernien wurde die pulmonale Hypertension nachgewiesen. Beatmung mit höheren Sauerstoffpartialdrücken führte sowohl zu einer Senkung des Hochdrucks im Lungenkreislauf, als auch zu einer Verminderung des Rechts-Links-Shunts. Messungen im Pleuralraum ergaben selbst auf der Hernien-seite negative Drucke (STARRETT, DeLORIMIER 1975).

OHI e.a. operierten Kaninchen im pseudoglandulären Stadium ihrer Lungentwicklung und beobachteten eine Weiterreifung der Lungen.

1976 führten HALLER e.a. ein einfacher zu handhabendes Modell ein: die Hernie im Brustraum wurde durch einen wassergefüllten Ballon ersetzt, der verbunden war mit einem durch die Bauchdecke des Mutterschafs nach außen geleiteten Katheter. Vor und nach Beseitigung der Scheinhernie konnte ein Shuntfluß durch den Ductus arteriosus gemessen werden. Die Unterschiede zwischen prä- und postduktalen Blutgaswerten ließen aber einen zusätzlichen vor dem Ductus arteriosus gelegenen Shuntfluß postulieren. Der Inhalt des Ballons betrug fortwährend bis zur Geburt 50 ml. Da neun der zehn Lämmer bei der Geburt spontan atmeten, stellt es ein Tiermodell für eine nur leichte Lungenhypoplasie dar. HARRISON, JESTER e.a. modifizierten (wie von HALLER bereits vorgeschlagen) das Modell:

Tabelle 2 : Übersicht über die Versuche zur angeborenen Zwerchfellhernie an Schafen

Jahr	Verfasser	Feten- alter gesamt Tragezeit	Operation	bei Geburt		
				Hernien- inhalt	LG* KG	LG*
1967	DeLORIMIER e.a.	$\frac{89-138}{148}$	Diaphragma- teilexzision	Großteil der Eingeweide	↓	
1972	KENT e.a.	$\frac{69-72}{148}$	Diaphragma- teilexzision 1 cm	Teile von Dünndarm, Dickdarm und Magen	↓	
1975	STARRETT, DeLORIMIER	$\frac{127-142}{148}$	Diaphragma- teilexzision 3-4 cm	Dünndarm, Milz, Teile der Leber		
1976	HALLER e.a.	$\frac{109-119}{148}$	Ballon- implantation	50-60 ml		
1980	HARRISON, JESTER, ROSS	$\frac{96-104}{148}$	Ballon- implantation	150 ml		↓
1980	HARRISON, BREISSACK e.a.	$\frac{98-103}{148}$	Ballon- implantation	150 ml		↓
		$\frac{120}{148}$	Entleerung des Ballons	0 ml		↑ **
1981	HARRISON, ROSS, DeLORIMIER	$\frac{96-107}{148}$	Diaphragma- teilexzision 1,5 cm	alle Eingeweide		
		$\frac{120}{148}$	Diaphragma- verschluß, Abdominoplastik	----		
1982	HARDY e.a.	$\frac{85-91}{148}$	Diaphragma- teilexzision 1 cm	Magen, Netz Dünndarm, Dickdarm		
		$\frac{117-127}{148}$	Diaphragma- verschluß, primärer Abdo- menverschluß	----		

* LG = Lungengewicht

$\frac{LG}{KG}$ = Quotient aus Lungengewicht und Körpergewicht

↓ = vermindert

** = im Vergleich zum Vorversuch

Morphologie der Lunge	Ventilation LK ⁺ C ⁺⁺	Perfusion	Gesamtzahl der Operierten		Aborte und Totgeburt		gestorben nach der Geburt	Überlebende	Zeitpunkt der Korrektur
unreif			?	<28%	9	7		----	
Bronchien normal, Gruppen hypoplastischer Alveoli	↓ ↓	pulmonale Hypertension, Re-Li-Shunt durch Duct.art.	33	21	-	12		während Kaiserschnitt	
	↓ ↓	pulmonale Hypertension	24	5	-	19		----	
hypoplastisch		Perfusion ↓ auf Hernienseite, Re-Li-Shunt	12	3	-	9		während Geburt	
fraglich unreif, Gefäßbettvolumen ↓ Luftwege ↓	↓ ↓		12	6	6	-		nach der Geburt	
- " -	↓ ↓		11	6	5	-		----	
fraglich unreif Gefäßbettvolumen** nicht signifikant↑			8	-	3	5		intra-uterin, 120. Tag	
			1	1	-	-		----	
vorwiegend reif, Lungen füllen Brustraum aus	gut		9	2	1	6		intra-uterin, 120. Tag	
			3	1	-	2		intra-uterin 117. und 127. Tag	

+ LK = Luftkapazität

++ C = Compliance

sie vergrößerten den Balloninhalt gleichzeitig zum Lungenwachstum vom ca. 100. Tag an bis zur Geburt so, daß dieser ständig fast die Hälfte des totalen Lungenvolumens einnahm. Alle sechs Lämmer, die mit Kaiserschnitt geboren wurden starben trotz „Korrektur“ und Beatmung. Ihre Lungen waren hypoplastisch bezogen auf die Parenchymmasse und das Volumen der Luft- und Blutwege. Wurde die „Korrektur“ intrauterin drei bis vier Wochen vor dem Geburtstermin der Lämmer durchgeführt, als die Hernien erst 19 Tage lang bestanden, überlebten alle Versuchstiere. Die Parenchymmasse und die Luftkapazität ihrer Lungen waren signifikant größer als die der Vergleichsgruppe, die nicht intrauterin behandelt worden war. Über die morphologische Reife der Lungen ließen sich keine sicheren Aussagen machen (HARRISON, BRESSACK e.a. 1980)

Durch Teilexzision des Zwerchfells brachten HARRISON e.a. Lammfeten mit einem Tragzeitalter von wiederum ca. 100 Tagen Zwerchfellhernien bei und entwickelten eine geeignete Technik für die intrauterine Korrektur: am teilweise aus dem Uterus herausgenommenen Feten wurden durch eine subkostale Inzision die Eingeweide vom Abdomen aus zurückgeholt. Die Zwerchfellücke konnte primär verschlossen werden. Zur Deckung des intraoperativen Flüssigkeitsverlustes wurden Brust- und Bauchraum mit Ringer-Laktatlösung aufgefüllt. Die Bauchwand wurde mit Hilfe einer Silastikabdominoplastik verschlossen, denn bei primärem Verschluß der Bauchwand beeinträchtigte der erhöhte intraabdominale Druck den Blutfluß durch die Nabelvene. Wurde statt der gesamten Bauchdecke nur die Haut verschlossen, bildeten sich offene Bauchwanddefekte. Zwei von zehn Lämmern starben intrauterin. Sechs wurden mit Kaiserschnitt geboren und überlebten mit Hilfe von Intensivmaßnahmen (HARRISON, ROSS, DeLORIMIER 1981).

HARDY e.a. zeigten an drei Lämmern, daß die Korrektur auch ohne Abdominoplastik durchführbar ist: Sie korrigierten an drei Lammfeten erst drei Wochen vor der Geburt bereits einen Monat lang bestehende Zwerchfellhernien mit Erfolg.

Beim Menschen entsteht die angeborene posterolaterale Zwerchfellhernie, wenn am Ende der 6. Embryonalwoche der Verschluß eines der beiden pleuroperitonealen Kanäle unterbleibt (in 80 % der Fälle ist die linke Seite betroffen), und die Eingeweide, die sich in der 10. Embryonalwoche in die Leibeshöhle zurückverlagern, so in die Pleurahöhle gelangen. Hier komprimieren die wachsenden Eingeweide die Lungenanlage, die sich bis

zur 17. Woche in der pseudoglandulären Phase befindet (HARRISON, DeLORIMIER 1981, MOORE 1980). Beim Neugeborenen mit Zwerchfellhernie befinden sich gewöhnlich der gesamte Dünndarm und der größte Teil des Dickdarmes, weniger oft Milz, Magen und Teile der Leber im linken Brustraum (NIELSEN, JØRGENSEN 1978). Die Lungen weisen eine Hypoplasie der Luftwege und der Gefäße auf (BOYDEN 1972). AREECHON und REID fanden bei der Autopsie der Lungen zweier Neugeborener mit Zwerchfellhernien eine Reifungsstörung in der pseudoglandulären Phase der Lungenentwicklung. Die Reifungsstörung war auf der ipsilateralen Seite früher eingetreten als auf der kontralateralen Seite. Die Anzahl der Alveolen für jeden Bronchus terminalis war aber normal. LEVIN beobachtete bei drei Säuglingen, die nach der Korrektur der Zwerchfellhernien gestorben waren, eine absolut und relativ zur Lungengewebeinheit herabgesetzte Anzahl an Lungenblutgefäßen im Vergleich zu Kontrollen und zusätzlich eine Verdickung der glatten Muskulatur in den Widerstandsgefäßen aller sechs untersuchten Lungenflügel (LEVIN 1978).

Alveolen können sich bis ins 8. Lebensjahr neu bilden; nach der Korrektur des Defektes kann also ein normales Lungenvolumen erreicht werden. Die Durchblutung bleibt jedoch in der betroffenen Seite herabgesetzt (WOHL e.a. 1977). Nach operativer Therapie setzt häufig trotz anfänglicher Besserung eine Verschlechterung mit Hypoxämie, steigender metabolischer Azidose, pulmonaler Hypertonie und einer Wiederaufnahme des fetalen Kreislaufes ein (DIBBINS, WIENER 1974). Über die Ursache dieser sekundären Verschlechterung, die häufig zum Tode führt, besteht keine Einigkeit (COLLINS e.a. 1977, HARRISON, DeLORIMIER 1981, NIELSEN, JØRGENSEN 1978, SROUJI e.a. 1981).

B.III.3.b. Angeborene Aorten- und Pulmonalklappenstenose

Zu hämodynamischen Studien wurden operativ intrauterin Ductus-arteriosus-Verschlüsse an Schafen (HALLER e.a. 1967, 1978), prä- und postduktale Aortenisthmusstenosen an Schafen und Hunden (ABRAMS 1972, HALLER e.a. 1973, 1978, JACKSON e.a. 1963), simulierte Aortenklappenstenosen und Pulmonalklappenstenosen an Schafen erzeugt. Nur die beiden letztgenannten Mißbildungsmodelle des kardiovaskulären Systems wurden intrauterin korrigiert.

Angeborene Aortenklappenstenose. FISHMAN e.a. führten eine Bändelung der Aorta ascendens zwischen dem Abgang der Koronarien und dem Abgang des Truncus brachiocephalicus bei 90-120 Tage alten Lammfeten durch. Nach vier bis zehn Tagen hatte sich im Vergleich zur rechten Seite, die sich normal weiterentwickelt hatte, die linke Kammerwand durch Hyperplasie aufs Doppelte verdickt und das linke Kammervolumen auf die Hälfte verkleinert. Hämodynamische Untersuchungen zeigten eine Abnahme des Gesamtschlagvolumens auf Kosten der linken Seite bei erhaltener Organdurchblutung und signifikant verminderter Plazentadurchblutung. Als Grund für die Umverteilung wurde eine fehlende sympathische Innervation der Plazenta angenommen.

Blieb die Einschnürung länger als 30 Tage bestehen, verdickte sich das Myokard der linken Seite weiter, nahm jedoch im Vergleich zur rechten Seite nicht mehr an Gewicht zu. Die linke Kammer verkleinerte sich zu einem Schlitz, während der rechte Ventrikel sich kompensatorisch vergrößerte. Dieser Zustand entsprach einer sehr schweren inoperablen Aortenklappenstenose, bei der auch der Klappenring verkleinert ist.

Angeborene Pulmonalklappenstenose. VLAHALES e.a. umbanden die Arteria pulmonalis 105-115 Tage alter Lammfeten. Die Stenose des Gefäßes entwickelte sich mit dem Wachstum. Sie führte zur Rechtsherzvergrößerung mit postnatal offenem Ductus arteriosus. Die Veränderungen entsprachen denen bei angeborenen Pulmonalklappenstenosen.

Die **intrauterine Korrektur** dieser durch Gefäßbändelung simulierten Pulmonal- und Aortenklappenstenosen wurde an jeweils einem Lammfeten durchgeführt (TURLEY e.a. 1982).

B.III.3.c. Angeborene Harnabflußstörungen

Zwischen 1970 und 1972 wurden drei Berichte über intrauterine Harnwegsobstruktionen bei Kaninchen und Schafen veröffentlicht (BECK 1971, TANAGHO 1972, THOMASSON e.a. 1970). Die Untersuchungen waren auf der Suche nach der Pathogenese von Nierendysplasien unternommen worden.

THOMASSON e.a. untersuchten die morphologischen Veränderungen der Kaninchenniere, nachdem sie im letztem Drittel der Tragzeit einen Ureter unterbunden hatten. Bereits nach zwei Tagen hatte sich eine Hydronephrose mit abgeflachter Nierenrinde, erweiterten Sammelrohren und erweiterten Tubuli ausgebildet. Die Erweiterung reichte besonders in der subkapsulären nephrogenen Zone manchmal bis in die Bowmansche Kapsel.

BECK unterband die Ureteren von Lammfeten in früherem Tragzeitalter. Li-gierte er den Ureter am 80. Tag der Tragzeit, bildete sich auch in seinen Versuchen lediglich eine Hydronephrose. Unterband er den Ureter am 50. - 70. Tag der Tragzeit, wenn 30 % der Nierenrinde noch der nephrogenen Zone angehören, entwickelten sich dysplastische Nieren mit viel undifferenziertem Mesenchym, erweiterten Tubuli und nur wenigen Nierenkörperchen, deren Bowmansche Kapselräume jeweils zystisch erweitert waren. Die nephrogene Zone fehlte (BECK 1971). VALLENCIEN e.a. bestätigten dieses Ergebnis. Ein im selben Tragzeitalter hervorgerufener vesikoureteraler Reflux hatte dagegen keine histologischen Veränderungen des Nierenparenchyms zur Folge, sondern führte lediglich zu einer Hydronephrose (VALLENCIEN, BEURTON, SZEMAT e.a. 1982). Entfernte BECK während der einseitigen Ureterligatur zusätzlich die kontralaterale Niere, so bildeten sich in der zurückgebliebenen Niere aus den Tubuli contorti vielfältige Zysten. BECK nahm daraufhin an, daß die unilaterale Nephrektomie die Entwicklung der kontralateralen Niere verzögere, die polyzystische Niere demnach eine sehr frühe Entwicklungsstörung auf Grund einer Harnstauung sei (BECK 1971)

TANAGHO engte an 70 - 75 Tage alten Lammfeten die Ureter ein. Der Verschluss entwickelte sich erst mit dem weiteren Wachstum der Feten. Bei Geburt wiesen die Lämmer eine schwere Hydronephrose mit erweiterten Tubuli auf.

Ebenfalls TANAGHO versuchte durch Harnröhreneinengung zum gleichen Zeitpunkt der Trächtigkeit, Klappen der hinteren Harnröhre zu simulieren. Die neugeborenen Lämmer aber hatten schadlose obere Harnwege, da sich die Blase über die erhaltene Allantois entleerte.

Durch gleichzeitige Einengung von Urethra und Urachus gelang es HARRISON, ROSS e.a. 1983 in Versuchen an Lammfeten, die Auswirkungen von Harnröhrenengen des Menschen auf Niere und Lunge nachzuahmen. Zwischen 103. und 108. Trächtigkeitstag schnürten sie den Urachus ab und engten die Urethra so ein, daß sich mit dem Wachstum ein Verschuß ausbildete. Zwei Drittel der Feten starben schon vor dem Geburtstermin. Bei Geburt litten die Lämmer an schwerer Hydronephrose mit Parenchymvermehrung im Mark, atrophischen Tubuli und Gruppen erweiterter Tubuli in der Rinde und an mittelgradiger Lungenhypoplasie. Sie konnten nur mit Hilfe von Intensivmaßnahmen am Leben gehalten werden.

Wurde die Harnstauung 15 - 27 Tage nach der Erstoperation durch intrauterine suprapubische kutane Zystostomie aufgehoben, waren bei der Geburt sowohl die Hydronephrose als auch die pulmonale Hypoplasie (gemessen als Lungengewicht-Körpergewicht-Quotient) verglichen mit den nicht wiederoperierten Lämmern deutlich geringer: von den mit Kaiserschnitt geborenen nichtkorrigierten Lämmern starben trotz Beatmung drei von vier an den Folgen der Lungenhypoplasie, die sieben Behandelten dagegen überlebten (HARRISON, NAKAYAMA e.a. 1982). Die genaue Pathogenese der Lungenhypoplasie ist nicht bekannt. Diskutiert werden mechanische Kompression vom Abdomen her und von außen durch die Oligohydramnie, sowie chemische Einflüsse des Fruchtwassers auf die Lungenreifung.

Die menschliche Nachniere produziert ab der neunten Entwicklungswoche Urin (MOORE 1980). Pränatal wirksame Abflußhindernisse oder vesikoureteraler Reflux können zur kongenitalen Hydronephrose führen. Harnabflußhindernisse werden verursacht durch Ureterabgangsstenose, Ureteratresie, ureterovesikale Obstruktion, ektope Ureterozele, Urethralstenose, Urethralatresie oder Harnröhrenklappen.

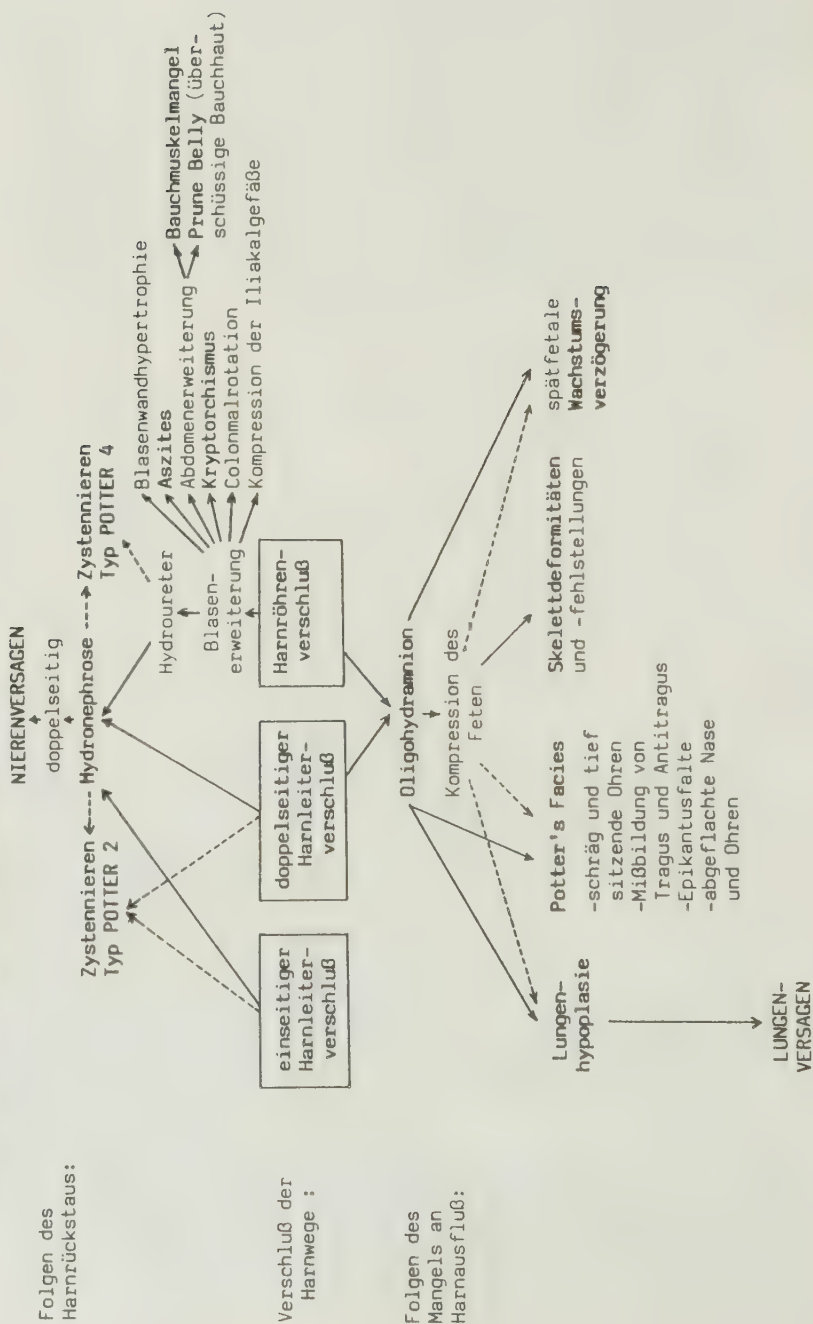
Ureterale Atresie kann mit einer Zystenniere Typ Potter II, Urthrastenososen mit Zystennieren Typ Potter IV assoziiert sein. Es wird vermutet, daß eine sehr früh einsetzende Harnstauung zu einer dysplastischen Weiterentwicklung der Nieren führen kann. Die Nierendysplasien gelten als irreversibel (HARRISON, FILLY e.a. 1981, OSATHANONDH, POTTER 1964, RUBENSTEIN e.a. 1961).

Beindet sich das Abflußhindernis distal der Blase, ist die Blase selbst riesenhaft erweitert, und ihre Wand hypertrophiert. Der Urin kann bis in die Harnleiter und die Nierenbecken aufgestaut sein (Hydroureter, Hydronephrose). Mit der Blasenerweiterung sind andere Fehlbildungen ver-

gesellschaftet: Prune Belly Syndrom, urinhaltiger Aszites, Fehlbildungen der unteren Extremität (Versorgungsstörung und Hüftluxation), Kryptorchismus. Die Mißbildungen könnten Folgeerscheinungen der Blasenvergrößerung sein (KING, PRESCOTT 1978, PAGON e.a. 1979, PRAMANIK e.a. 1977).

Bei kompletter unterer oder doppelseitiger oberer kompletter Abflußbehinderung gelangt kein Urin ins Fruchtwasser, so daß sich ein Oligohydramnion ausbildet, das bei schwerer Form mit Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und der von POTTER beschriebenen Gesichtsdysplasie (POTTER 1946 257) einhergeht (POTTER 1946 256, 1974, SYMCHYCH, WINCHESTER 1978, THOMAS, SMITH 1974). Siehe Grafik 1.

Grafik 1: Folgen von pränatalen Verschlüssen der Harnwege



Graphische Übersicht über Syndrome, die in Zusammenhang mit der obstruktiven Uropathie stehen

Urethral obstruction malformation complex (PAGON e.a. 1979)

Zystennieren
Typ POTTER 2
Zystennieren
Typ POTTER IV

Hydronephrose
Hydroureter

Blasenwandhypertrophie
Aszites
Colonmalrotation
Kompression der Iliakalgefäße

Kryptorchismus
Prune Belly
Bauchmuskelmangel

→ Abdominal
Distension
Syndrom

Harntraktanomalie

Harnröhren-
verschuß

Prune Belly Syndrom

Oligohydramnion

Lungen-
hypoplasie
Potter's
Facies
Skelettdeformitäten
und Fehlstellungen

spätfetale Wachstums-
verzögerung

Oligohydramnion-Tetrad
(THOMAS, SMITH 1974)

Extrarenale Zeichen des POTTER-Syndroms 1946
Renal Non-Function Syndrom (POTTER 1974)

B.III.3.d. Kongenitaler Hydrozephalus

Tierexperimentell kann kongenitaler Hydrozephalus durch Teratogene oder durch Injektionen von Kaolin oder Silikonöl in fetale Liquorräume erzeugt werden (GARRO, PENTSCHEW 1964).

MICHEJDA und HODGEN berichteten über hydrozephalie Rhesusaffen. Ihren Muttertieren war in der frühen Tragzeit das synthetische Glukokortikoid Triamcinolon verabreicht worden. Intraventrikuläre Druckmessungen zwischen dem 115. und 125. Tag der Tragzeit ergaben bis auf das Doppelte erhöhte Werte (normal bis ca. 50 mm Wassersäule). Der Hydrozephalus war häufig von Cranium bifidum und Enzephalozele begleitet. Die neugeborenen Rhesusaffen litten an fortschreitender Muskelschwäche und an Krampfanfällen; innerhalb von 10 - 14 Tagen nach der Geburt starben sie. Wurde ihnen aber ein "HAVIT" (hydrocephalic antenatal vent for intrauterin treatment) im letzten Drittel der Tragzeit eingepflanzt, so überlebten 18 von 19 Versuchstieren und zeigten eine signifikante Verbesserung ihrer motorischen Fähigkeiten, eine Gewichtszunahme, und die Enzephalozelen ließen nach; das Cranium bifidum blieb jedoch bestehen. Der "HAVIT" beherbergt in einer Stahlschraube, die durch das Schädeldach mit ihrer Spitze bis ins Vorderhorn eines Seitenventrikels eingeschraubt wird, ein Kugelventil, das bei Liquordrücken über 60 mm Wassersäule Liquor ins Fruchtwasser abfließen läßt. Es ist vorgesehen, den "HAVIT" mit Hilfe eines Fetoskopes einzupflanzen.

NAKAYAMA e.a. hysterotomierten Schafe und Rhesusaffen im letzten Drittel der Tragzeit. Sie erzeugten durch Injektionen von Kaolin in die Cisterna cerebellomedullaris der Feten Verschlusshydrozephalus: Kaolin rief in der Leptomeninx und im Subarachnoidalraum um den 4. Ventrikel eine Fibrose hervor, die die Ausflußlöcher des 4. Ventrikels blockierte und so zur Vergrößerung aller Ventrikel und zur Abnahme der Hirnmanteldicke führte. Besonders die weiße Substanz war von der Verschmälerung betroffen, wies jedoch keine Dystrophie von Axonen, Nekrose von Neuronen oder Gliose auf. Dieser histologische Befund wurde als Hinweis auf vollkommene Reversibilität des fetalen Hydrozephalus gewertet. Eine intrauterine Behandlung im gleichen Tiermodell war von den Autoren vorgesehen.

Beim kongenitalen Hydrozephalus des Menschen handelt es sich meistens um einen Druck-Hydrozephalus als Folge einer Liquorzirkulationsstörung. In zwei Drittel der Fälle mit kongenitalem Hydrozephalus ist diese durch den Verschluss des Aquaeductus cerebri bedingt; die Behinderung des Li-

quorflusses an dieser Stelle führt zur Erweiterung der ersten drei Ventrikel (MILHORAT 1972). Die intraventrikuläre Druckerhöhung führt zum Ödem der periventrikulären weißen Substanz, zur Zerreißung des Ependyms, zur Degeneration der Axone und zur Astrozytose. Die Schädigung der Hirnsubstanz führt zur geistigen Unterentwicklung und neurologischen Schädigung (WELLER, SCHULMAN 1972).

Kongenitale Hydrozephalie treten in Zusammenhang mit Meningomyelozenen, Meningoenzephalozelen, intrauterine Virusinfektionen, Trisomie 18 und 13, Dandy-Walker-Syndrom, Arnold-Chiari'scher Deformität und X-chromosomal vererbter Aquäduktstenose auf.

B.III.3.e. Angeborene Skelettmißbildungen

MICHEJDA e.a. beschäftigten sich mit intrauteriner Knochentransplantation an Rhesusaffen. Sie tauschten analoge Knochenstücke des Oberarms zwischen den Feten aus. Genauso geeignet wie analoge Knochenstücke erwies sich ein Knochenbrei aus Knochenstückchen und Agar-angereichertem Knochenkulturmedium zur Füllung des Defektes. Die so behandelten Läsionen waren nach vier Wochen fast vollständig durch Knochen ersetzt. Längenwachstum und Funktion waren nicht beeinträchtigt. Eine Abstoßung unterblieb, weil die Immunkompetenz der Feten noch unvollständig war.

Das Anwendungsziel der Methode ist vor allem die intrauterine Korrektur der Spina bifida. Sie soll an Thalidomid- und Cortisongeschädigten Rhesusaffen erprobt werden (HODGEN 1981).

C. Intrauterine Operationen an menschlichen Feten

Bis 1980 war der Morbus haemolyticus fetalis die einzige Indikation zu einer intrauterinen Operation. Dann versuchte man auch Erkrankungen, die durch die neueingeführte Sonographie erstmals pränatal diagnostiziert werden konnten, intrauterin zu behandeln, nämlich Ergüsse, Hydrozephalus und Harnabflußstörungen.

C.I. Morbus haemolyticus fetalis

Für lungenunreife Feten, die an schwerer Hämolyse und daraus folgender Anämie und Herzinsuffizienz litten, erschien die geeignete Behandlung die Bluttransfusion oder Blutaustauschtransfusion in utero.

C.I.1. Transabdominale intraperitoneale Erythrozytentransfusion

1963 nahm LILEY die erste intrauterine Operation am Menschen vor: der Fetus litt, wie sich aus spektrometrischen Untersuchungen des Fruchtwassers ergeben hatte, an schwerem Morbus haemolyticus fetalis. In der 33. Schwangerschaftswoche bestimmte LILEY mit einer Amniofetographie den Sitz der Plazenta, die genaue Lage des Feten und der fetalen Bauchhöhle. Er betäubte die Bauchhaut der Mutter und punktierte die Fruchthöhle mit einer 16 gauge Nadel. Unter ständiger Injektion von Kochsalzlösung schob er die Nadel bis in die fetale Bauchhöhle vor, fädelt einen Katheter ein, zog die Nadel zurück und injizierte über 20 Minuten 100 ml Rhesus-negatives Erythrozytenkonzentrat. Nach 10 Tagen wiederholte er die Behandlung, und eine Woche später wurde vorzeitig die Geburt eingeleitet.

Die Technik verbreitete sich rasch. 1969 hatte QUEENAN für eine Studie bereits mehr als 600 Fälle gesammelt (QUEENAN 1977). Mit Hilfe der spektrometrischen Meßwerte und des Schwangerschaftsalters gelang es, verschiedene Schweregrade der Erkrankung zu bestimmen und diejenigen Feten auszuwählen, für die die intrauterine Bluttransfusion lebensrettend ist (CLEWELL, DUNNE e.a. 1981, QUEENAN 1977, WESTBERG, MARGOLIS 1965).

Komplikationen waren Verletzungen des Feten bei Fehlpunktionen, Frühgeburtsbestrebungen, Amnionitis und Blutungen. Fruchttode ungeklärter Ursach waren zahlreich: Möglicherweise herrschte während der Transfusion ein erhöhter Druck in der Bauchhöhle, der den Blutstrom in der Nabelvene verminderte (CROSBY e.a 1970, QUEENAN 1977).

Die Amniofetographie wurde später durch die Sonographie ersetzt, und die Punktion wurde unter „Ultraschallsicht“ durchgeführt (CLEWELL, DUNNE e.a 1981, FRIGOLETTO e.a. 1978, HOBBSINS e.a. 1976).

C.I.2. Blutaustauschtransfusion und Bluttransfusion mit Hysterotomie

Die Methode wurde 1964/65 von FRED A und ADAMSONS entwickelt, da mit LILEYs Technik Bluttransfusionen vor der 25. Schwangerschaftswoche und Blutaustauschtransfusionen nicht möglich waren.

Die **Austauschtransfusionen** führten sie wie folgt durch: in der 28. Schwangerschaftswoche eröffneten sie nach szinthigraphischer Bestimmung des Plazentasitzes das mütterliche Abdomen durch einen medianen Unterbauchschnitt, inzidierten über dem Fuß des Feten das Myometrium, legten zur Blutstillung eine fortlaufende Naht um die Schnittkanten, eröffneten dann stumpf das Chorion und ließen die Fruchtblase mit dem Fuß nach aussen treten. Daraufhin schnitten sie die Fruchtblase über dem Fuß ein und zogen rasch das Bein bis zum Leistenband heraus, so daß es die Öffnung blockierte und kein Fruchtwasser entweichen konnte. Dann tauschten sie über die Femoralarterie 220 ml Blut gegen heparinisiertes Rhesus-negatives Erythrozytenkonzentrat über zwei Stunden aus. Anschließend legten sie eine Tabaksbeutelnaht durch Eihäute und inneres Myometrium, schoben das Bein in die Fruchthöhle zurück, zogen die Tabaksbeutelnaht schnell zu, um kein Fruchtwasser zu verlieren, und verschlossen das Myometrium in zwei Schichten. Am zweiten postoperativen Tag setzten vorzeitige Wehen ein, und das Neugeborene starb an seiner Unreife. An seinem Bein waren diffuse Hautblutungen und kleine hämorrhagische Infarkte erkennbar.

Austauschtransfusionen wurden danach nur noch von ASENSIO e.a. vorgenommen. Sie verfahren in der gleichen Technik, verordneten zusätzlich Isoxsuprin 40 mg/Tag, präoperativ per os und postoperativ intramuskulär, zur Tokolyse. Neben den Myometriumschnitt legten sie Haltefäden. Statt Arterien benutzen sie Venen, und Zitratblut statt heparinisiertem Blut für die Transfusion. Das Amnion verschlossen sie gesondert mit einer Tabaksbeutelnaht (ASENSIO e.a. 1966)

Die vier Feten hatten ein Alter zwischen 28 und 31 Schwangerschaftswochen und einen anfänglichen Hämatokrit zwischen 14 und 28 %. Ein Fetus wurde nach zwei Tagen tot geboren, die anderen drei wurden 4 - 20 Tage nach der Operation frühgeboren und überlebten. Eines unter ihnen wies aber Mazerationen an dem operierten Bein auf, die sich nach der Geburt infizierten, so daß der Unterschenkel amputiert werden mußte (ASENSIO 1968, ASENSIO e.a. 1966). Siehe Tabelle 3.

Bei der **intraperitonealen Bluttransfusion** zwischen 21. und 25. Schwangerschaftswoche gingen ADAMSONS e.a. in ähnlicher Weise vor. Den Uterus-

Tabelle 3: Austauschtransfusionen

Jahr	Autor	SSW*	Hk**vor Transfusion	Medikation	verwendetes Blutgefäß, Blutmenge	Tage bis zur Geburt	Ergebnis
1964	FREDA, ADAMSONS	28.	14 %	ohne Angabe	A. femoralis 220 ml / 2 h	1	gestorben an Unreife diffuse Hautblutungen
1966	ASENSIO e.a.	32.	28 %	Isoxsuprin 40mg/d Antibiotika Halothannarkose	V. Saphena 160 ml / 3 h	20	überlebt
1968	ASENSIO	31.	21 %	- " -	V. femoralis	8	überlebt Unterschenkel muß amputiert werden
		29.	18 %	- " -	V. iugularis interna	2	Totgeburt
		31.	14 %	- " -	V. saphena	4	überlebt
1966	SEELN e.a.	34.	22 %	Vollnarkose	Plazentavene 670 ml / 2 h	1	überlebt

* SSW = Schwangerschaftswoche

**Hk = Hämatokrit

Tabelle 4 : Intrapertitoneale Transfusionen mit Dauerkatheter

Jahr	Autor	SSW*	Hk** vor Transfusion	Medikation	Komplikation	Zeit bis zur Geburt	Ergebnis
1965	ADAMSONS e.a.	21. bis 25.	10 % bis 14 %	N ₂ O/O ₂ Halothan 5 Mio E Penicillin ins Fruchtwasser	Amnionitis ? Amnionitis, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Wehen Kaiserschnitt wegen Plazenta praevia ----	5 Tage einige Tage 4 Wochen 4½ Wochen 8 Wochen	stirbt an Unreife stirbt intrauterin stirbt an Unreife stirbt überlebt gesund 17 Fälle, alle sterben
1967	KOORN e.a.	bis 24.	?				

*SSW = Schwangerschaftswoche

**Hk = Hämatokrit

schnitt legten sie bevorzugt ins untere Segment. An den Beinen zogen sie den Feten bis zum Leistenband oder bis zum Nabel heraus und implantierten einen Silikonkatheter in die Bauchhöhle des Feten. Sie vermieden möglichst Zug, Druck und Berührung des Feten. Die Eihäute nähten sie nicht. Verlorenes Fruchtwasser wurde durch Kochsalzlösung ersetzt, 5 Millionen Einheiten Penicillin ins Fruchtwasser gespritzt und das Myometrium flüssigkeitsdicht verschlossen.

Komplikationen waren Amnionitis, vorzeitiger Blasensprung, schwere peritoneale Reaktion auf austretendes Fruchtwasser, schweres Ödem und Ulzeration an einem Arm, um den sich Nabelschnur oder Katheter geschlungen hatten. Von fünf Feten, die anfänglich einen Hämatokrit von 10 - 14 % hatten, starb einer intrauterin wenige Tage nach der Operation, die anderen vier wurden zwischen fünf Tagen und acht Wochen nach dem Eingriff frühgeboren, zwei starben an Unreife, eines an nicht genannter Ursache, und das eine, das nach acht Wochen geboren wurde, habe überlebt (ADAMSONS e.a. 1965).

Die Operation wurde noch an weiteren 17 Feten durchgeführt. Keiner von ihnen überlebte die Neugeborenenzeit (KOHORN e.a. 1967).

1966 beschrieben SEELEN e.a. eine Austauschtransfusion über eine Plazentavene in der 34. Schwangerschaftswoche. Der Vorteil der Methode sollte darin liegen, daß die Fruchthöhle nicht eröffnet werden mußte und der Fetus unberührt blieb. Während der Operateur die Eihäute mit dem Finger trennte, trat jedoch durch Löcher im Amnion, die noch von früheren Amniozentesen da waren, Fruchtwasser aus. 650 ml Blut wurde über zwei Stunden ausgetauscht. Während der Operation setzten Wehen ein, und 18 Stunden später wurde das Kind geboren; es überlebte. Siehe Tabelle 4.

Alle diese Methoden wurden verlassen. ADAMSONS erwähnte aber bereits 1966 die theoretische Möglichkeit, Hydrozephalus, Neoplasien und Zwerchfellhernien schon vor der Geburt zu operieren und intrauterine Organtransplantationen durchzuführen.

1981 berichteten RODECK e.a. über zwei Austauschtransfusionen an zwei Feten in der 24. und der 26. Schwangerschaftswoche. Mit Hilfe des Fetoskops hatten sie Nabelschnurgefäße punktiert. Ein Fetus überlebte.

BANG e.a. zeigten 1982, daß mit Führung eines Real-Time-Ultraschallgerätes die Nabelvene bereits in der 23. Schwangerschaftswoche punktiert werden kann.

C.II. Pleuraerguß und Aszites

Schwerer Aszites kann in der Austreibungsphase der Geburt eine Leibdys-
tokie verursachen. Pleuraergüsse und Aszites können nach der Geburt die
Ausdehnung der Lungen behindern und so den Erfolg einer Reanimation in
Frage stellen.

Deshalb wurden bereits vor der Geburt die Ergüsse entfernt. Alle Punk-
tionen wurden mit Real-Time-Ultraschall beobachtet.

C.II.1. Thorakozentese

HANSMAN erwähnte einen Fall mit Pleuraergüssen bei vorzeitigem Verschuß
des Foramen ovale, der pränatal diagnostiziert worden war. Zehn Minuten
vor dem Kaiserschnitt wurde die Thorakozentese durchgeführt, das Neuge-
borene konnte erfolgreich reanimiert werden.

Über einen zweiten Fall berichteten PETRES e.a. Dieser Fetus litt an
beidseitigem Chylothorax. Eine Seite wurde punktiert, bei Geburt war das
Kind nicht reanimationspflichtig.

Die Punktionsvolumina betrugen 120 und 150 ml. Siehe Tabelle 5.

C.II.2. Aszitespunktion

Drei Fälle wurden beschrieben. Die Punktionsvolumina betrugen etwa
0,5 Liter. In einem Fall war mit Ultraschall ein mechanischer Ileus und
eine darauf folgende Darmperforation beobachtet worden. Dieses Kind
überlebte (BAXI e.a. 1983). In den beiden anderen Fällen blieb die Ursa-
che des Aszites unklar, beide starben in den ersten Lebenstagen
(CRESPIGNY e.a. 1980, HOBBS e.a. 1979). Siehe Tabelle 5.

CLEWELL e.a. empfahlen, vor der intrauterinen Bluttransfusion den As-
zites zu aspirieren (CLEWELL, DUNNE e.a. 1981).

C.II.3 Punktionen bei anderen Flüssigkeitsansammlungen

Um eine vaginale Geburt zu ermöglichen, wurden vor und während dieser
exzessive Flüssigkeitsansammlungen abpunktiert. Meistens handelte es
sich um sehr weit fortgeschrittenen Hydrozephalus. Befand sich der Fetus
in Kopflage, punktierte man transzervikal, bei der Beckenendlage trans-
abdominal. Die Punktionsvolumina betrugen zwischen 650 ml und 1900 ml.
Alle Feten wurden tot geboren (BARKE e.a. 1966, BECK, SCHALLER 1982,
KELLNER e.a. 1980, LEE NEWTON 1976, OSATHANONDH e.a. 1980, SCHAMBERG e.a.
1982).

GARRETT e.a. punktierten eine 3,5 Liter fassende Blase eines Feten mit
Harnröhrenatresie und drainierten 2 Liter Urin. Einen Tag später setzten

Tabelle 5 : Punktionen bei Aszites

Jahr	Autor	Zeitpunkt	Flüssigkeits- menge	Ursache	Ergebnis
1979	HOBBINS e.a.	35.SSW	ca. 500 ml	unklar	stirbt an Atemnotsyndrom Autopsie: Verwachsungen in der Bauchhöhle
1980	DeCRESPIGNY e.a.	4 Std. vor Geburt	450 ml	unklar	gut reanimierbar, Down-Syndrom, generalisierte Ödeme, Eltern lehnen Hilfe ab, stirbt am 3. Lebenstag
1983	BAXI e.a.	9 Std. vor Geburt	ca. 500 ml	Dünndarmvolvulus mit Perforation	überlebt, vaginale Geburt, postnatale Laparotomie
Thorakozentese bei Pleuraerguß					
1981	HANSMANN	10 min vor Sectio	120 ml	intrauteriner Ver- schluß des Foramen ovale, Hydrops fetalis	überlebt durch erfolgreiche Reanimation
1982	PETRES e.a.	37.SSW	170 ml	Chylothorax	läuft in 6 Stunden wieder nach
		38.SSW, 2 Std. vor Geburt	150 ml		überlebt, APGAR 8 / 10 Thoraxdrainage für 6 Tage

vorzeitige Wehen ein. In der Austreibungsphase kam es zur Leibdystokie, und sie entfernten nochmals 200 ml. Das Kind wurde tot geboren (GARRETT, KOSSOFF, OSBORN 1975).

Den einzigen möglicherweise für den Feten günstigen Eingriff beschrieben MINTZ e.a. 1983: aus einem sakrokokzygealen Teratom aspirierten sie kurz vor der Schnittentbindung transabdominal 3,4 Liter Flüssigkeit. Am dritten Lebenstag wurde das benigne zystische Teratom reseziert und das Perineum rekonstruiert. Das Kind erholte sich ohne Komplikationen.

C.III. Hydrozephalus

Der Grund für die intrauterine Behandlung des Hydrozephalus war die Annahme, bereits vor der Geburt sei der Druck im Ventrikelsystem erhöht und schädige das periventrikuläre Hirngewebe. Würde man das Ventrikelsystem bereits intrauterin entlasten, so könnte man den Untergang von Hirngewebe und seine neurologischen Folgen verhindern.

Die genauen Beschreibungen von fünf Fällen wurden bisher veröffentlicht (siehe Tabelle 6).

Die Hydrozephalie war jeweils zwischen 22. und 31. Schwangerschaftswoche diagnostiziert worden. Die Autoren der ersten Fallbeschreibung, BIRNHOLZ und FRIGOLETTO, wählten als Behandlung wöchentliche transabdominale Punktionen eines Seitenventrikels. Die anderen Autoren strebten dauernde Ableitungen des Ventrikelliquors an. NEWKIRK entwickelte den ventrikuloamniotischen Shunt („Denver Shunt“). Er besteht aus einem 10,5 cm langen Kunststoffschlauch mit zahlreichen seitlichen Einflußlöchern, einem Ventil und einer Ausflußöffnung. Eine Auftreibung in der Mitte des Schlauches (die beherbergt das Ventil), die noch im Ventrikel liegt, und eine zweite Auftreibung am äußeren Ende sollen den Shunt in seiner Position halten (CLEWELL, JOHNSON e.a. 1982). FRIGOLETTO e.a. verwendeten sie ventrikuloamniotische Fistel ohne Ventil (FRIGOLETTO e.a. 1982).

Sämtliche Eingriffe wurden transabdominal vorgenommen und mit Real-Time-Ultraschall beobachtet. Die Ventrikelpunktionen führten BIRNHOLZ und FRIGOLETTO mit 22 bis 18 gauge Nadeln durch, die Ventilshunts wurden in 13 und 12 gauge Nadeln mit stumpfen Mandrins vorgeschoben.

Die Ventrikeleröffnungsdrucke des wöchentlich punktierten Feten nahmen von normalen Werten in der 26. bis 28. Schwangerschaftswoche auf 15 cm Wassersäule in der 30. Schwangerschaftswoche zu (BIRNHOLZ, FRIGOLETTO 1981). CLEWELL e.a. maßen bereits in der 24. Schwangerschaftswoche einen intraventrikulären Druck von 22,5 cm Wassersäule (CLEWELL, JOHNSON e.a. 1982), BLAND e.a. fanden einen gleich hohen Druck bei einem vier Wochen älteren Feten, und DEPP e.a. beobachteten in der 34. Schwangerschaftswoche einen Ventrikeleröffnungsdruck von mehr als 25 cm Wassersäule.

Die Ventilshunts brachten technische Schwierigkeiten mit sich: die Implantation gelang bei zwei von vier Feten nicht beim ersten Versuch. Keiner der Shunts funktionierte bis zur Geburt. Das Wiederaanwachsen der Ventrikel galt als Zeichen für die Malfunktion. Um den Shunt steril zu

halten mußten alle Kinder durch Kaiserschnitt entbunden werden. Ein Kind erkrankte am dritten Lebenstag an Gonokokkenventrikulitis, es war erst zwölf Stunden nach vorzeitigem Blasensprung entbunden worden (BLAND e.a. 1983)

Postnatal konnte die pränatale Diagnose jeweils bestätigt werden. Auch assoziierte intrazerebrale Mißbildungen wie Agenesie des Corpus callosum, Mittellinienzyste und Mittellinienspalt waren richtig erkannt worden (BIRNHOLZ, FRIGOLETTO 1981, FRIGOLETTO e.a. 1982), und extrazerebrale Mißbildungen wie Gesichtsspalte und Beugekontraktur der Fingergrundgelenke (CLEWELL, JOHNSON e.a. 1982). Ein Dandy-Walker-Syndrom wurde erst postnatal mit Hilfe eines kranialen Computertomogramms diagnostiziert (DEPP e.a. 1983). Alle Kinder erhielten nach der Geburt einen ventrikulo-peritonealen Shunt. Das Kind mit Dandy-Walker-Syndrom und das Kind mit der Gonokokkenventrikulitis entwickelten sich normal. Letzterem mußten neurochirurgisch zwei in den Seitenventrikel dislozierte ventrikuloamniotische Shunts entfernt werden (BLAND e.a. 1983). Psychomotorisch retardiert sind ein Kind mit X-chromosomal vererbter Aquäduktstenose und ein Kind mit asymmetrischem Hydrozephalus und Agenesie des Balkens (BIRNHOLZ, FRIGOLETTO 1981, CLEWELL, JOHNSON e.a. 1982). Das fünfte Kind starb mit 5½ Wochen, wobei die Ursache nicht geklärt werden konnte: es war intrauterin nach erfolgloser Ventibehandlung mit einer ventrikuloamniotischen Fistel ohne Ventil versorgt worden; die Hirnkammern wurden daraufhin sofort kleiner. Während der Wehen fiel seine Herzfrequenz bis auf 80 / min ab; die Autoren halten es für unwahrscheinlich, daß während der Wehen eine Flußumkehr in der Fistel zu einem Anstieg des intraventrikulären Druckes geführt haben könnte (FRIGOLETTO e.a. 1982).

Bei einem Überblick über insgesamt 24 Fälle berichteten JOHNSON e.a. 1983, daß die Ergebnisse insgesamt sehr unterschiedlich seien und es auch „einige“ Todesfälle gegeben habe (ohne nähere Angaben der Autoren), wobei ein Teil von ihnen dem Eingriff und ein anderer Teil assoziierten Mißbildungen zuzuschreiben sei.

Tabelle 6: Intrauterine Operationen für Hydrozephalus am Menschen

Autor Jahr	Pränatale Diagnose		intrauteriner Eingriff	
	SSW*	BPD** $\frac{V^{***}}{H}$	SSW*	p ⁺ Komplikation
BIRNHOLZ, FRIGOLETTO 1981	25. asymmetrischer Hydrozephalus V.a. Agenesie des Balkens 26. V.a. Mittel- linienzyste	72mm	26. P 40ml normal P 40ml " 28. P 70ml " 30. P 80ml 15 31. P 180ml 15 32. P 180ml 15	
FRIGOLETTO e.a. 1982	25. symmetrischer Hydrozephalus V.a. Mittel- linienspalt Gesichtsspalte		25. V V 27. F	V verloren in mütterlicher Bauchhöhle Liquor blutig V-dysfunktion Reflux während der Wehen?
CLEWELL e.a. 1982	17. normal 22. symmetrischer Hydrozephalus (X-chromoso- male Aquä- duktstenose) Beugekontrak- tur beider Hände 24.	0,8 0,87	24. V	22½ subdurale Flüssigkeits- ansammlung für 4 Tage nach ca.8 Wo- chen: V ver- stopft
DEPP e.a. 1983	31. Hydrozephalus mütterlicher Diabetes mell. V.a. Lungen- unreife 34.	87mm 101mm 0,81	34. V	>25 nach 2½ Wochen: V verstopft, disloziert in Fruchthöhle
BLAND e.a. 1983	26. Hydrozephalus		28. V V 30. V	22 Ventile dis- lozieren in Ventrikel Bradykardie für 15 min nach V-implantatio- nen

*SSW = Schwangerschaftswoche

**BPD = biparietaler Schäeldurchmesser

***V = Ventrikel-Hemisphären-Quotient

H

⁺p = Ventrikeldruck (cm Wassersäule)

P = Punktion

V = Ventilimplantation

F = Fistelimplantation

V = Ventil

Geburt SSW*	Geschlecht	postnatale Diagnose	Verlauf vpS=ventrikulope- ritonealer Shunt	Ergebnis
35. primärer Kaiserschnitt bei Lungen- reife	m.	asymmetrischer Hydrozephalus Mittellinienzyste Balkenagenesie Muskeldystrophie Typ Becker	vpS Krämpfe	im Alter von 16 Monaten: psycho- motorisch retardiert
29. vorzeiti- ge Wehen Bradykardie, Kaiserschnitt	m.	mäßiger Hydrozephalus diskreter Mittellinienspalt Lippe-Gaumen- Orbitaspalte	vpS mit 2 Wochen Ateminsuffizienz persistierende Hyperbilirubin- ämie unkontrollierbare Krämpfe	stirbt mit 5½ Wochen
35. primärer Kaiserschnitt nach induzierter Lungenreife	m.	X-chromosomale Aquäduktstenose Beugekontraktur beider Hände	vpS am 1.Tag	im Alter von 2 Jahren: psycho- motorisch stark retardiert (HOBFL 1970)
38. primärer Kaiserschnitt	m.	Dandy-Walker-Syndrom Zyste der hinteren Schädelgrube Kleinhirnwurm hypo- plastisch	vpS mit 8 Tagen	im Alter von 6 Monaten: normal
35. Kaiserschnitt 12 Std nach Blasensprung	?	Hydrozephalus	vpS Gonokokkenventri- kulitis am 3.Tag am 8. und am 21. Tag: je 1 dislo- ziertes Ventil neurochirurgisch entfernt	im Alter von 4 Monaten: normal

C.IV. Harnabflußstörungen

Harnabflußstörungen können ein- oder doppelseitig auftreten; sind doppelseitige schwer ausgeprägt, entwickelt sich ein Oligohydramnion. Der intrauterine Eingriff soll den Urinrückstau in die Nieren so früh wie möglich beseitigen und normales Fruchtwasservolumen gewährleisten, damit sowohl die Nieren als auch die Lunge sich normal entwickeln können. Eine Harnwegsfistel kann (theoretisch) beides erreichen.

C.IV.1. Einseitige Hydronephrose

Vier Veröffentlichungen beschrieben Eingriffe bei einseitiger Hydronephrose (siehe Tabelle 7). Die Diagnose war jeweils in der 28. oder 29. Schwangerschaftswoche gestellt worden. Jedesmal stand der Fundus relativ hoch, zwei Schwangere hatten vorzeitige Wehen. Die Erweiterung des Nierenbeckens war verschieden stark ausgeprägt, sie schwankte zwischen 46 cm³ und etwa 1770 cm³. In zwei Fällen bestand ein Polyhydramnion.

KIRKINEN e.a. und REDWINE e.a. gelang es, die Wehen zu lösen, indem sie das Nierenbecken punktierten. In einem Fall waren mehrere Punktionen nötig, im anderen war eine einzige ausreichend, da kein Urin mehr ins Nierenbecken nachlief. Nach dieser Punktion bildete sich auch das Polyhydramnion zurück.

In den beiden anderen Fällen war das Ziel der Behandlung, die Nierenfunktion der Hydronephrose zu erhalten und die kontralaterale Niere vor Druck zu schützen (SCHAAPS e.a. 1983, VINTZILEOS e.a. 1983).

Die postnatale Diagnose lautete in allen Fällen „Ureterabgangsstenose“ oder „Ureteratresie“. Drei Kinder hatten eine gute einseitige Nierenfunktion. Ein Kind verfügte über doppelseitig gute Nierenfunktion. Seine Hydronephrose war am kleinsten gewesen und hatte nur einen geringen Eröffnungsdruck gehabt (VINTZILEOS e.a. 1983).

C.IV.2. Doppelseitige Hydronephrose mit normalem und mit nicht angegebenem Fruchtwasservolumen

Fünf verschiedene Autorengruppen berichteten über Eingriffe bei insgesamt acht Fällen mit doppelseitiger Hydronephrose, darunter fünf Fälle mit sicher normalem Fruchtwasservolumen (siehe Tabelle 8).

Sechs Feten waren männlich, zwei waren weiblich. Die Hydronephrosen waren zwischen 21. und 30. Schwangerschaftswoche entdeckt worden, über den Schweregrad wurden keine Angaben gemacht. Sieben der acht Feten hatten auch einer erweiterte Blase, und unter diesen hatten drei Aszites. In einem Fall war der Aszites das erste Krankheitszeichen, er bestand schon in der 18. Schwangerschaftswoche (GOLBUS e.a. 1982).

Die intrauterinen Eingriffe sollten die bedrohte Nierenfunktion retten. Bei zwei der Feten punktierte man mehrmals die Blase, fünf Feten wurden vesikoamniotische oder pyeloamniotische Kunststoffisteln eingepflanzt, und einem Feten eine transabdominale Blasenfistel, die den Urin nach außen ableitete. Die französischen Autoren führten die Implantation der Fistel in Vollnarkose durch und gaben beta-Sympathomimetika über 48 Stunden (NISAND e.a. 1983, DUMEZ e.a. 1983, VALLENCIEN, DUMEZ e.a. 1982).

Vier der acht Feten wurden, nachdem sie die Lungenreife erreicht hatten **vorzeitig entbunden**, da die **intrauterine Therapie für nicht ausreichend** gehalten wurde: bei einem Feten wuchs trotz regelmäßiger Punktionen die Hydronephrose in der 31. Schwangerschaftswoche plötzlich an, und das Kreatinin im Urin fiel ab (OESCH e.a. 1982), bei zweien war die Fistel zu kurz geworden (GOLBUS e.a. 1982, VALLENCIEN, DUMEZ e.a. 1982), und bei einem weiteren funktionierte sie aus anderen Gründen nur ungenügend (HARRISON e.s. 1982, 145). **Ein Kind wurde vorzeitig** durch Kaiserschnitt **entbunden**, der Grund wurde **nicht genannt** (HARRISON e.a. 1982, 145). Die übrigen **drei** Kinder wurden in der 29., 35. und 37. Schwangerschaftswoche bei vorzeitigen Wehen oder vorzeitigem Blasensprung **früh geboren** (GOLBUS e.a. 1982, NISAND e.a. 1983, WEINSTEIN e.a. 1982), das jüngste starb während der Geburt (WEINSTEIN e.a. 1982).

Vier der sieben Neugeborenen litten an nicht näher klassifizierten Harnröhreneinengungen, eines unter diesen auch an Nierendysplasie Typ POTTER IV (GOLBUS e.a. 1982), eines hatte Harnröhrenklappen und mäßig-gradige Nierendysplasie (HARRISON e.a. 1982, 145), eines litt an doppelseitiger Ureterabgangsstenose und eines an einer pränatal nicht erkannten Doppelmißbildung mit Spalt- und Doppelureter (NISAND e.a. 1983).

Tabelle 7: Eingriffe bei einseitiger Hydronephrose

Autor Jahr	SSW* Klinik	Ultraschall- untersuchung: Nierenbecken re (ml)** li		Frucht- wasser	intrauteriner Eingriff SSW*
KIRKINEN e.a. 1982	28.Fundus- übergröße	n	270	n	29. P 400ml P 350ml
	29.vorzeitige Wehen	leicht↑	1770		bis P bis 36. P 700ml
REDWINE e.a. 1983	28.Fundus- übergröße, vorzeitige Wehen	n	335	Polyhy- dramnion	28. P 300ml (Ritodrin i.v.)
	30.	n	n	n	
VINTZILEOS e.a. 1983	28.Fundus- übergröße	46	n	Polyhy- dramnion	33. P 75ml
	33.	100	n		
	36.	150		?	
SCHAAPS e.a. 1983	29.Drohen vorzeitiger Wehen	n	65	?	32. P 630ml 34. F
	32.	mäßig↑	630		
	33.		270		

*SSW = Schwangerschaftswoche

** vom Verfasser aus Durchmesserangaben errechnet

P = Punktion des Nierenbeckens

F = Legen einer Fistel zwischen Nierenbecken und Fruchtwasser

n = Normalbefund

Geburt SSW*	Geschlecht	postnatale Diagnose	Verlauf	Ergebnis NF = Nierenfunktion
36. vaginal	m.	Ureteratresie am Ureterabgang links	Nephrektomie li mit 2 Tagen	mit 1 Monat: gute einseitige NF
40. vaginal	m.	funktionslose Niere links		mit 11 Monaten: gute einseitige NF
36. primärer Kaiser- schnitt	m.	Ureterabgangs- stenose rechts	perkutane Nephrostomie mit 8 Std Pyeloplastik mit 19 Tagen	mit 1 Monat: gute doppelseitige NF
35. vaginal	m.	Ureterabgangs- stenose links Prune Belly	Nephrostomie li am 1.Tag Nephrektomie li mit 6 Tagen	gute einseitige NF

Tabelle 8: Eingriffe bei doppelseitiger Hydronephrose
mit normalem und mit nicht angegebenem Fruchtwasservolumen

Autor Jahr	pränatale Diagnose			intrauteriner Eingriff	
	SSW*	Ultraschallbefund		SSW*	Komplikation
		Harnwege	Aszites	Frucht-	
		re	li	= A	wasser
WEINSTEIN e.a. 1982	27.			n	
					27. P 340ml 28. P 310ml 29. P 50ml +320ml Aszites
					Aszites
NISAND e.a. 1983	30.			n	
					34. F
		34. Zunahme des Befundes			Oligohydramnion für 4 Tage
GOLBUS e.a. 1982	18. (1. Zwillings normal) 2. Zwillings:				
	24.		A- Zunahme	n	
	31.		A- Abnahme	FW- Abnahme	
					31. P Entleerung der Blase F 33. F
					erfolglos F reicht nur bis in die Bauchhöhle, Aszites nimmt zu
HARRISON e.a. 1982 (145)	26.		A	n	
					27. F
HARRISON e.a. 1982 (145)	28.		A	n	
					30. F
					F funktioniert nur teilweise
OESCH e.a. 1982	19. Normalbefund 21.			?	
					21. bis P (ca. 10 mal) 31.
OESCH e.a. 1982	30.			?	
		Magen erweitert			30. K
					K disloziert bei Lagewechsel des Feten
					? P (mehrmalig)
VALLÉN-CIEN e.a. 1982	25.			?	
					31. F Pyelon li
					33. P Pyelon li
					F
					F disloziert erfolglos

*SSW = Schwangerschaftswoche

n = Normalbefund

K = Katheter nach außen

F = vesikoamniotische bzw. pyeloamniotische Fistel

P = Blasenpunktion

K = Legen eines Katheters

F = Legen einer Fistel

Geburt SSW*	Geschlecht	postnatale Diagnose	Verlauf	Ergebnis NF = Nierenfunktion
----------------	------------	---------------------	---------	---------------------------------

29. vaginal	m.	Hydronephrose bds. ohne Nierendysplasie Urachuserweiterung Ventrikelseptumdefekt Taschenklappen- anomalie		stirbt während der Geburt, Ursache ungeklärt
37. vaginal	m.	Hydronephrose bds. Doppelureter bds. Megaureter rechts	Hemineph- rektomie und Ureterektomie re am 2.Tag	mit 1 Jahr: NF bds. gut
35. vaginal	m.	Hydronephrose bds. Nierendysplasie Typ POTTER 4, re>li Prune Belly Kryptorchismus Malrotation	bds. kutane Uretero- stomien und Malrotations- korrektur am 1. Tag	mit 1 Jahr: NF gut
35.Kaiser- schnitt	w.	Hydronephrose bds. Prune Belly Analatresie	Colostomie Ureterostomie	stirbt mit 3 Wochen, Ursache unbekannt
32. vaginal (induziert)	m.	Harnröhrenklappen mäßige Nieren- dysplasie Prune Belly	Pyelostomie bds.	Mit 3 Monaten: Kaliumverlustniere, tubuläre Azidose
31. primä- rer Kaiser- schnitt	m.	Hydronephrose bds. Prune Belly- Syndrom	kutane Ure- rostomien am 1. Tag	Mit 2 Jahren: NF gut
31. primä- rer Kaiser- schnitt	w.	Hydronephrose bds. Prune Belly Mikrokolonhypo- peristalis-Syndrom Malrotation, Ileus	Pyelostomie bds. Colostomie	stirbt mit 10 Wochen an persistierendem Ileus
37. vaginal (induziert)	m.	Ureterabgangs- stenose bds.	Resektions- anastomose li am 1. Tag	herabgesetzte Konzen- trationsfähigkeit re>li

bds. = beidseits

re = rechts

li = links

In den ersten Lebenstagen bekamen die fünf Kinder mit Harnröhrenengen bilaterale kutane Pyelo- oder Ureterostomien, bei der Ureterabgangsstenose wurde eine Resektionsanastomose des stärker betroffenen Ureters durchgeführt. Die Doppelmißbildung wurde durch eine Heminephrektomie und Resektion eines erweiterten Ureters behandelt.

Drei Kinder, darunter die zwei Mädchen litten noch an zusätzlichen schweren Mißbildungen, die jeweils pränatal nicht richtig erkannt worden waren. Diese drei Kinder starben, eines an den zusätzlichen Mißbildungen, die beiden anderen aus nicht geklärter Ursache (HARRISON e.a. 1982, 145, DESCH e.a. 1982, WEINSTEIN e.a. 1982).

Von den fünf Überlebenden hatten drei Kinder eine normale Nierenfunktion, ein Kind eine Kalium verlierende Nephropathie und ein Kind eine herabgesetzte Konzentrationsfähigkeit der Niere.

C.IV.3. Harnabflußstörungen mit Oligohydramnion

In sieben Fällen wurden Eingriffe bei Oligohydramnion vorgenommen (siehe Tabelle 9). Die Diagnose war zwischen der 15. und 34. Schwangerschafts-gestellt worden, wobei die Schweregrade unterschiedlich waren: in zwei früh erkannten Fällen war nur die Blase erweitert, aber die oberen Harnwege normal. In allen anderen Fällen waren sowohl die Blase als auch die Harnleiter und Nierenbecken erweitert, ein Fetus unter diesen hatte zusätzlich massiven Aszites.

Eine oder zwei Wochen nach der Entdeckung wurden Harnwegsfisteln ins Fruchtwasser oder nach außen angelegt. In den drei Fällen, die vor der 20. Schwangerschaftswoche diagnostiziert worden waren, punktierte und entleerte man vor dem Eingriff die Blase. Jedes Mal floß der Urin wieder nach und man nahm an, daß die Nierenfunktion erhalten sei. Die Implan-tation von vesikoamniotischen oder pyeloamniotischen Kunststoffisteln ge-lang in drei von vier Fällen erst beim zweiten Versuch. Dem Fetus mit Aszites wurde zusätzlich eine peritoneoamniotische Fistel eingepflanzt. zwei der vier Kunststoffisteln ins Fruchtwasser entlasteten die Harnwe-ge vollständig, die beiden anderen funktionierten nur teilweise. In al-len vier Fällen besserte oder normalisierte sich das Fruchtwasservolumen. Auf Dauer war die Funktion der Fisteln beeinträchtigt, weil sie ver-stopften oder sich verlagerten (BERKOWITZ e.a. 1982, HARRISON e.a. 1982, 145, MANNING e.a. 1983).

Schweres Oligohydramnion und ungünstige Position des Feten machten den Eingriff in einem Fall unmöglich; HARRISON e.a. entschlossen sich zur offenen Operation am Feten: nachdem sonographisch der Sitz der Plazenta genau bestimmt worden war, eröffneten sie in der 21. Schwangerschaftswo-che unter Halothannarkose und nach rektaler Gabe von 100 mg Indometacin zur Tokolyse durch einen unteren Querschnitt das mütterliche Abdomen. Darauf öffneten sie mit einer Heftmaschine den Uterus im vorderen Fun-dusbereich. Dann zogen sie die untere Körperhälfte des Feten aus dem Uterus heraus und marsupialisierten seine beiden erweiterten Ureteren zur Haut. Nach 25-minütiger Operation spülten sie die Fruchthöhle mit Ringerlaktatlösung und verschlossen den Uterus mit resorbierbaren Ein-zelknopfnähten. Zur postoperativen Tokolyse gaben sie Ritodrin intrave-nös für fünf Tage und danach oral bis zur Geburt. Die Ureterostomata entlasteten die oberen Harnwegevollständig, das Oligohydramnion blieb je-doch bestehen als Zeichen der bereits eingetretenen Niereninsuffizienz (HARRISON e.a. 1982, 144 und 145).

Tabelle 9: Eingriffe bei Blasenobstruktionen mit Oligohydramnion

Autor Jahr	pränatale Diagnose			intrauteriner Eingriff		
	SSW*	Ultraschallbefund Harnwege re	Frucht- li wasser	SSW*	Ergebnis : Harnwege	Komplika- tion FW ⁺
MANNING e.a. 1983	15.	 (Zystogramm: Abfluß- hinderniß)	Oligoh. gut	15. P 125ml 15. P 110ml 17. F Blase F Blase 35.	entlastet Hydro- nephrose	erfolglos F ist zu kurz!
MANNING e.a. 1983	17.		Oligoh. gut	17. P 110ml 17. F Blase 18. F Blase	Blase nicht ganz entlastet	F defekt n
HARRISON e.a. 1982(145) (144)	19.		Oliohoh. gut ?°°	19. P 95ml 21. Uretero- stomien bds.	normal	Oligoh.bleibt
BERKOWITZ e.a. 1982	24.		Oligoh.	25. F Blase P Pyelon 26. F Ureter 29. P 15ml	entlastet entlastet	erfolglos Aszites für 2 d F nach 3 Wochen verstopft
HARRISON e.a. 1892(145)	26.	 Aszites	Oligoh.	28. F Blase 31. F A+FW ⁺	entlastet (A ↑) (kein A)	↑ nach 4 Wochen: A ↑, da F zu kurz! n
McFAYDEN e.a. 1983	26. 27.	 (Zystogramm: kein Reflux)	Oligoh.	27. K Blase (Nach 2 Tagen K entfernt, da spontane Miktion be- obachtet wurde)		nach 5 Wochen: Blase ↑, FW ↓
McFAYDEN e.a. 1983	17. 34.		Normalbefund Oligoh.	36. K Pyelon re		nach 9 Tagen: K blockiert

*SSW = Schwangerschaftswoche
 °NF = Nierenfunktion: Nachlaufen
 von Urin nach Blasenpunktion
 °°Urin lief nur allmählich nach
 +FW = Fruchtwasser
 A = Aszites
 n = Normalbefund

P = Punktion (der Blase)
 F = Legen einer vesiko- oder
 pyelo-amniotischen Fistel
 F = Fistel
 K = Legen eines Katheters nach
 außen
 K = Katheter nach außen

Geburt SSW*	Geschlecht	postnatale Diagnose	Verlauf und Ergebnis NF = Nierenfunktion
36. vaginal (induziert)	m.	Hydronephrose bds. (Ausscheidungs- urogramm normal) Prune Belly Genu valgus bds.	spontane Miktion im Alter von 1 Std. Laparatomie zur Entfernung der Fistel. Mit 6 Monaten: NF bds. gut Megaureter
27. Blä- sensprung 31. vaginal	m.	Lungenhypoplasie Hydronephrose bds. Blasenhalsostruktion	stirbt mit 40 Minuten an Lungenhypoplasie
36. Kaiser- schnitt	m.	Lungenhypoplasie Harnröhrenklappen Nierendysplasie POTTER IV Gelenkkontrakturen	stirbt mit 9 Std an Lungenhypoplasie
33. primärer Kaiser- schnitt	m.	Lungenhypoplasie Harnröhrenklappen Niendysplasie	stirbt mit 12 Std
36. vaginal ⁺⁺	m.	Lungenhypoplasie Harnröhrenklappen Nierendysplasie Prune Belly POTTER's Facies	stirbt
36.	m.	Lungenhypoplasie Harnröhrenobstruktion Nierendysplasie POTTER IIa	stirbt mit 2 Tagen
38. primärer Kaiser- schnitt	m.	Harnröhrenklappen vesikoureteraler Reflux rechts	Blasenkatheter, mit 2 Wochen: endoskopische Klappenresektion gesund, aber Wachstums- verzögerung

⁺⁺Transport zum Perinatalzentrum war nicht möglich

bds. = beidseits

Zwei Feten wurden mit externen Fisteln versorgt (McFAYDEN e.a. 1983). Eine externe Fistel war nach neun Tagen blockiert, die andere wurde nach zwei Tagen entfernt, da sich die Blase spontan ins Fruchtwasser zu entleeren schien.

Fünf der sieben Neugeborenen starben. Die Ursache war jedesmal die Lungenhypoplasie. Vier unter ihnen hatten auch dysplastische Nieren. Zusätzliche Mißbildungen zum Harnröhrenverschluß-Mißbildungskomplex (PAGON e.a. 1979) und zum Oligohydramnion-Tetrad-Syndrom (THOMAS, SMITH 1974) waren nicht vorhanden (siehe auch Grafik 1).

Einer der zwei Überlebenden war in der 17. Schwangerschaftswoche normal gewesen, seine Hydronephrose war erst in der 34. Schwangerschaftswoche entdeckt worden. Zwei Wochen danach erhielt er eine externe Fistel ins rechte Nierenbecken, die neun Tage lang funktionierte. In der 38. Schwangerschaftswoche wurde er durch primären Kaiserschnitt geboren. Im Alter von zwei Wochen wurden Harnröhrenklappen reseziert (McFAYDEN e.a. 1983).

Der andere überlebende Fetus hatte in der 15. Schwangerschaftswoche eine erweiterte Blase bei normalen oberen Harnwegen. In der 17. Schwangerschaftswoche erhielt er nach zweimaliger Probepunktion, nach der sich die Blase jedesmal wieder gefüllt hatte, eine vesikoamniotische Fistel. Daraufhin war die Blase klein und das Fruchtwasservolumen normal. In der 35. Schwangerschaftswoche entwickelte sich plötzlich eine Hydronephrose, ein Versagen der Fistel wurde vermutet, und eine Woche später wurde die vaginale Geburt eingeleitet. Postnatal war kein Abflußhindernis nachweisbar. Es bestand eine doppelseitige Hydronephrose (MANNING e.a. 1983).

C.V. Indikation zum intrauterinen Eingriff

C.V.1. Allgemeine Indikation

Erkrankungen des Feten können in utero, nach vorzeitig eingeleiteter Geburt ex utero oder nach termingerechter Geburt ex utero behandelt werden. In Rücksicht auf die Erkrankung des Feten kann auch der Geburtsmodus gewählt werden. Der Kaiserschnitt wird angewendet, wenn auf vaginalem Weg eine Verletzung oder eine Infektion einer offenen Läsion des Feten zu befürchten sind (HARRISON, GOLBUS, FILLY 1981).

Die operative intrauterine Therapie sollte nach HARRISON e.a. auf Erkrankungen beschränkt bleiben, die das Leben des Feten oder die Funktion eines fetalen parenchymatösen Organs bedrohen. Der natürliche intrauterine Verlauf dieser Erkrankung sollte bekannt sein, ihre Pathophysiologie im geeigneten Tiermodell studiert sein und die Sicherheit des Eingriffs am Primaten erprobt sein.

Die intrauterine Operation sollte außerdem auf Einzelschwangerschaften beschränkt bleiben, der Fetus sollte die Lungenreife noch nicht erreicht haben und frei von einer zusätzlichen schweren Mißbildung sein. Hierzu ist die Ultraschalluntersuchung durch einen Erfahrenen und eine Fruchtwasseruntersuchung mit Bestimmung des Karyotyps, des alpha-fetoproteins, des Lecithin-Sphingomyelin-Quotienten und eine Amnionzellkultur zum Ausschluß von Viruserkrankungen nötig (HARRISON, FILLY e.a. 1982)

C.V.2. Spezielle Indikation

Spezielle Kriterien, welcher **Hydrozephalus** intrauterin behandelt werden soll, wurden bisher nicht veröffentlicht. FRIGOLETTO e.a. schrieben 1982, der Hydrozephalus sollte nicht mit einer grob dysmorphen Hirnentwicklung verbunden sein.

HARRISON e.a. empfahlen, nur Fälle zu behandeln, bei denen eine isolierte aber fortschreitende Ventrikelerweiterung und eine Abnahme der Hirnmanteldicke beobachtet worden war (HARRISON, FILLY e.a. 1982).

HARRISON e.a. veröffentlichten 1982 eine Übersicht über 26 Feten mit **Hydronephrose**. Sie faßten zusammen, daß in den meisten Fällen kein intrauteriner Eingriff nötig sei. Denn die einseitige Hydronephrose sei nicht lebensbedrohlich, und auch bei einer geringen oder nur unter niedrigem Druck stehenden doppelseitigen Erweiterung des Harnwegsystems sei die Nierenfunktion nicht gefährdet. Auf der anderen Seite sei der Eingriff hoffnungslos, wenn schon frühzeitig eine Obstruktion besteht. Sie sei daran zu erkennen, daß sich schon vor der 20.Schwangerschaftswoche

ein Oligohydramnion ausbildet (HARRISON e.a. 1982, 145). In einer weiteren Veröffentlichung empfahlen sie, nur bei Fällen mit Oligohydramnion oder abnehmendem Fruchtwasser einzugreifen und bis zur 23. Schwangerschaftswoche vor dem Eingriff die Nierenfunktion zu prüfen, indem man Urin aspiriert und die Wiederfüllung des Harnwegssystems beobachtet (HARRISON, FILLY e.a. 1982).

C.IV. Ethische Fragen

Die intrauterine Operation stellt in doppelter Hinsicht eine Besonderheit dar: der Fetus hat nicht den üblichen Status eines Patienten, und bei dem Eingriff muß notwendigerweise ein zweiter, nämlich die Mutter verletzt werden.

Die Tatsache, daß man dem Fetus gegenüber nicht wie einer Person gegenüber denkt oder fühlt, sollte sich nach Meinung von McCORMICK ändern. Er rechnet damit, daß die Verfügbarkeit einer Therapie für den fehlgebildeten Feten im Gewissen der Öffentlichkeit mehr Fragen aufwerfen wird darüber, wer der Fetus ist (BARCLAY e.a. 1981). Auch ANNAS glaubt, daß die Entwicklung einer Therapie für den Feten seine Stellung verbessern werde (ELIAS, ANNAS 1983). McCORMICK vertritt den Standpunkt, die Behandlung des fehlgebildeten Feten sei die einzig moralisch vertretbare Entscheidung über den drei Möglichkeiten: Behandlung, keine Behandlung oder Abtreibung.

ARVEY stellt die Frage, ob das fetale Leben einem höheren Behandlungsrisiko ausgesetzt werden dürfe und ob ein anderes Risiko-Erfolgs-Verhältnis gelten solle als beim Neugeborenen. McCORMICK schlug vor, nach folgendem Grundsatz zu verfahren: je schwerer sich die Mißbildung auswirke, desto größer sei das Risiko, das man beim Versuch, diese Auswirkung zu verhüten, gerechtfertigt eingehen könne (BARCLAY e.a. 1981)

Bei der Frage, ob der Arzt gegenüber dem Feten anders verantwortlich sei als gegenüber dem Neugeborenen, argumentierte SIDBURY: der Arzt habe gegenüber Fetus und Neugeborenem die gleiche Verantwortlichkeit, da beim Feten die Situation lediglich vorverschoben sei, sofern dieser die Möglichkeit von normaler Entwicklung und normalem Wachstum habe (BARCLAY e.a. 1981). FLETCHER dagegen meinte: gleiche ärztliche Verantwortlichkeit gegenüber Fetus und Neugeborenem würde auch heißen, daß der Fetus ein Patient sei und der Arzt ihn unter keinen Umständen im Stich ließe. Da es im Widerspruch stehe, die fetale Therapie zu unterstützen und den elterlichen Wunsch nach Abtreibung zu respektieren, ist FLETCHER der Meinung, der Fetus mit einer behandelbaren Mißbildung könne nicht voll als Patient angesehen werden, wenn man nicht die Mutter dazu zwingen wolle, den Fetus auszutragen.

Mehrere Autoren sprachen sich dafür aus, daß bei der Entscheidung über die Operation die Interessen des Feten von einem unabhängigen Dritten, einem „Advokaten des Feten“, vertreten werden, um diesen vor unberech-

tigten Eingriffen zu schützen oder ihm notwendige Eingriffe zukommen zu lassen. FLETCHER schlug als Advokaten einen zweiten Arzt vor.

Nach ANNAS und auch nach FLETCHER soll die Aufklärung und Zustimmung der Mutter unabdingbare Voraussetzung für den intrauterinen Eingriff sein, da ihr Körper verletzt wird (ELIAS, ANNAS 1983). Die Freiheit der Mutter solle, auch wenn intrauterine Eingriffe einmal Routineeingriffe werden sollten, über der Gesundheit des Feten stehen, und Rücksicht auf Würde und Selbständigkeit der Schwangeren und auf die Tradition der Medizin als freigestellte Hilfeleistung erfordere die freiwillige Zustimmung der Mutter zur intrauterinen Operation, schrieb ANNAS (ANNAS e.a. 1977, ELIAS, ANNAS 1983). Er räumte allerdings ein, daß bei minimalem Risiko für die Mutter und größtem Nutzen für den Feten es vertretbar erscheine, ihr eine Pflicht aufzuerlegen, dieses Risiko einzugehen (ELIAS, ANNAS 1983).

Als letzte ethische Frage formulierte FLETCHER: welchen Rang soll die Gesellschaft der Erforschung der intrauterinen Therapie bei der Verteilung der Mittel einräumen? Seiner Meinung nach solle der Erforschung von Gefahr und Nutzen der fetalen Therapie große Vordringlichkeit zugestanden werden. Die starke Anziehungskraft dieser Therapie gehe von ihrem Versprechen aus, Krankheiten, die in lebenslanges Leiden und finanzielle Belastung münden, frühest möglich zu behandeln. Die Wirtschaftlichkeit solle an zweiter Stelle stehen hinter der Gelegenheit, ein Leiden zu mindern oder zu verhindern, aber sie solle nicht leichtfertig übergangen werden. Auch ANNAS sprach der Erforschung der fetalen Therapie einen hohen Stellenwert zu, da man Feten und Neugeborenen die beste Chance, ein gesundes Leben zu leben, verschaffen solle anstatt weiterhin den Schwerpunkt auf eine Lebensverlängerung der Älteren zu legen (ELIAS, ANNAS 1983).

D. Diskussion

Anwendungsbereich

Den intrauterinen Operationen wurde neben dem Morbus haemolyticus fetalis durch die Ultraschalldiagnostik ein weiteres Anwendungsgebiet eröffnet, nämlich die Mißbildungen. Unter den Mißbildungen sind vom Krankheitsmechanismus her solche für eine intrauterine Behandlung geeignet, die schon während des fetalen Lebens zu Organschädigungen führen. Unter diesen wiederum sind diejenigen, die durch pathologische Flüssigkeitsansammlungen, also Ergüsse oder Zysten, die Umgebung schädigen, technisch am einfachsten zu behandeln, nämlich mittels transabdominaler, unter Ultraschall geführter Punktion und Aspiration. Flüssigkeitsansammlungen, die unter Druck stehen, wie die obstruktive Uropathie und der Verschußhydrozephalus, können durch Kunststoffisteln, die ins Fruchtwasser oder nach außen führen, ständig entlastet werden. Auch diese Fisteln können transabdominal durch Kanülen eingepflanzt werden.

Sollten größere Operationen mit Exposition des Feten einmal möglich sein, so käme auch die intrauterine Behandlung der Zwerchfellhernie, postnatal inoperabler Herzfehler und Tumoren in Betracht. Die intrauterine Operation könnte dann auch das inkompetente Immunsystem und das größere Potential zur Regeneration, sowie den geringeren Sauerstoffbedarf des Feten für Orgentransplantationen ausnützen.

Diagnostik

Die pränatale Ultraschalldiagnostik ist mit verschiedenen Schwierigkeiten verknüpft, wenn möglichst alle Mißbildungsfälle pränatal diagnostiziert werden sollen. Ein Großteil der Mißbildungsfälle weisen keine familienanamnestischen, schwangerschaftsanamnestischen oder klinischen Besonderheiten auf, so daß die langwierige Mißbildungssuche bei jeder Schwangeren durchgeführt werden muß. Das Mehrstufenkonzept mit Beschränkung der Suche auf Hinweiszeichen für Mißbildungen auf der untersten Stufe weitet zwar die Maschen des Netzes, ermöglicht aber erst die praktische Durchführung einer allgemeinen Mißbildungssuche.

Die Mißbildungen oder ihre morphologischen Auswirkungen werden erst während der Schwangerschaft, meist im Laufe des zweiten Trimenons, erkennbar. Die Zeitpunkte sind vom Schweregrad, aber auch von der Art der Mißbildung abhängig. Eine Mißbildung zum frühest möglichen Zeitpunkt zu erkennen, würde also häufig wiederholte Untersuchungen im zweiten Trime-

non erfordern. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, daß in den augenblicklichen Richtlinien für die Mutterschaftsvorsorgeuntersuchungen zwischen 20. und 32. Schwangerschaftswoche keine Ultraschalluntersuchung vorgesehen ist, und im Indikationenkatalog für zusätzliche Untersuchungen der Verdacht auf Mißbildung nicht aufgeführt ist (siehe Tabelle 10).

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, daß die Ultraschalltechnik so stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist und so wenig objektivierbar ist wie kaum ein anderes bildgebendes Verfahren.

Veröffentlichungen über Untersuchungen der Treffsicherheit der pränatalen Ultraschalldiagnostik im größeren Rahmen fehlen bis jetzt.

Von Bedeutung für die Prognose und damit auch für die Indikation zur Therapie ist die vollständige Diagnose. Mehrfachmißbildungen sind prognostisch ungünstig und werden häufig mit Ultraschall nicht erkannt.

Bei der obstruktiven Uropathie besteht die ultrasonographische Verwechslungsmöglichkeit zwischen Hydronephrose und Zystennieren. Außerdem ist eine geringe Nierendysplasie nicht erkennbar (eine schwere Dysplasie dagegen korreliert mit einer höheren Nierenechodichte).

Die Kombination von diagnostischen Verfahren könnte eine genauere Diagnose erbringen. Jedes andere Verfahren ist aber risikoreicher als die Ultraschalluntersuchung, und sein diagnostischer Wert muß abgewogen werden. In manchen Fällen waren die diagnostischen Eingriffe ebenso risikoreich wie die intrauterine Operation selbst! Als zusätzliche Verfahren wären eine Miktionszysturethrographie zum Beweis einer Obstruktion und zum Ausschluß eines vesikoureteralen Refluxes, sowie Bestimmungen des Kreatinins im fetalen Urin denkbar. Bemerkenswert ist, daß in einem Fall die langsame Wiederfüllung der Harnwege nach Punktion und Aspiration fälschlich als Folge noch funktionierender Nieren interpretiert wurde. Für die Bestimmung der Schwere einer Lungenhypoplasie gibt es noch kein diagnostisches Verfahren, vorerst wird empfohlen, den Thoraxraum sonographisch zu beurteilen.

Beim Hydrozephalus könnte die Ventrikeldruckmessung die Diagnose eines Druckhydrozephalus sichern. Mit der Amniofetographie kann gezeigt werden, ob der Fetus in der Lage ist zu schlucken.

Tabelle 10:

Früheste Beschreibungen von Mißbildungen, die mittels Ultraschall erkannt wurden.

Schwangerschafts- woche:	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.
Anenzephalie	+																
Omphalozele	+																
Oligohydramnion			+														
Blasenerweiterung			+														
Hydronephrose			+														
Hydrozephalus				+													
Aszites					+												
Herzmißbildungen				+													
Spina bifida						+											
Ödem							+										
Zwerchfellhernie							+										
zystisches Lymph- angiom							+										
multizystische Nieren										+							
Potter Syndrom										+							
Skelettmißbil- dungen										+							
Gastroschisis										+							
Choledochuszyste															+		
Intestinale Atresien															+		
Hydrozele																	+
	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.
	2. Trimenon																
	1. Vorsorge- untersuchung																

Tiermodelle

Die von HODGEN und MICHEJDA durchgeführten Affenversuche zum Hydrozephalus zeigen, daß eine Shuntbehandlung bei Druckhydrozephalus bereits in utero erfolgreich durchgeführt werden kann - sie zeigen aber nicht, daß die pränatale der postnatalen Behandlung überlegen ist, da die in utero behandelten Affen mit überhaupt nicht behandelten verglichen wurde.

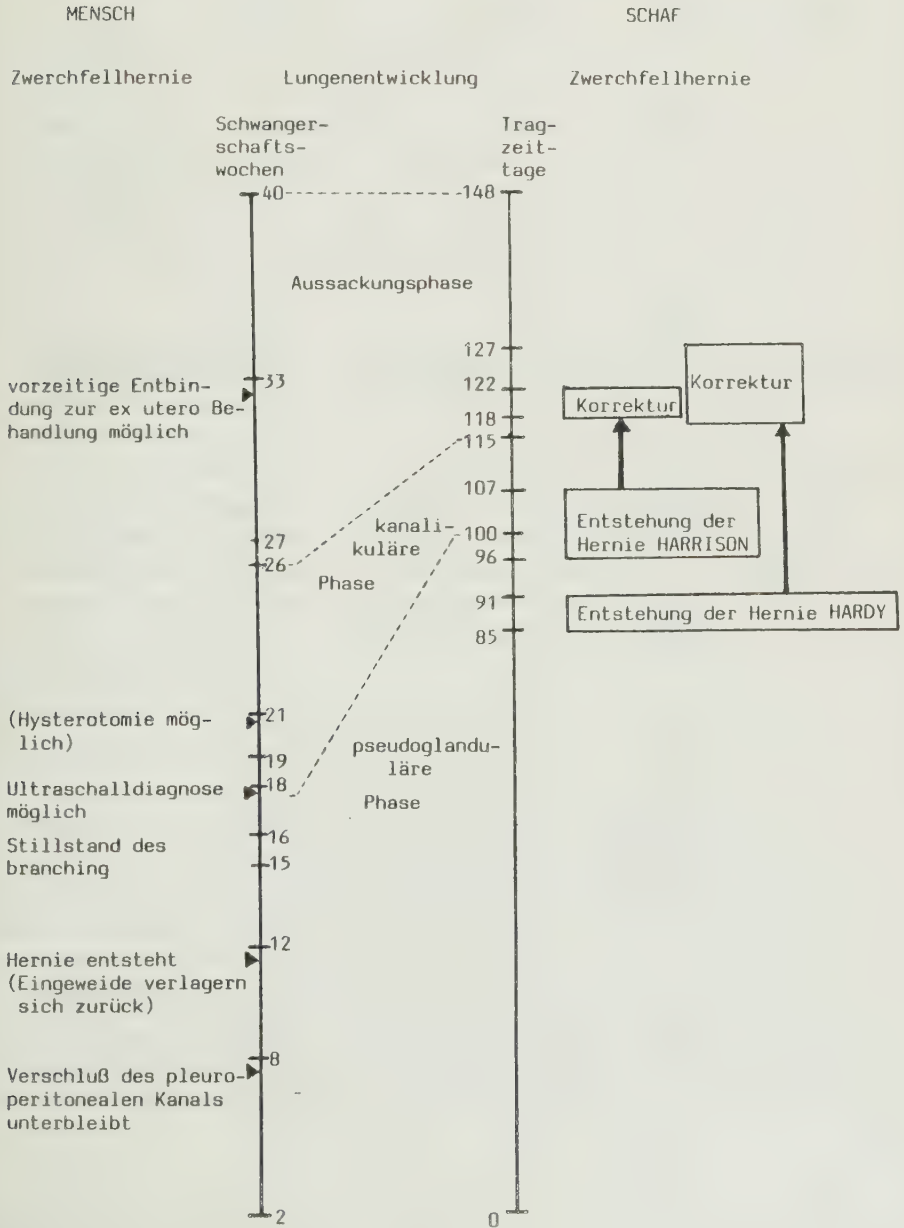
Die zahlreichen Versuche an Schafen zur kongenitalen Zwerchfellhernie lassen erkennen, daß die postnatalen Überlebenschancen der Versuchstiere nicht nur von der relativen Größe der Hernie abhängen, sondern auch vom Zeitpunkt ihrer Entstehung. In allen Versuchen wurde die Hernie verhältnismäßig später hervorgerufen als sie beim Menschen entsteht (siehe Grafik 2). Bemerkenswert ist die enorm hohe Abortrate (teilweise bis über die Hälfte der Versuchstiere) bei diesen großen Eingriffen am vergleichsweise unempfindlichen Schaf.

Die Tierversuche zur Korrektur der obstruktiven Uropathie beziehen sich ausschließlich auf die Hydronephrose. Eine zystische Nierendysplasie Typ POTTER IV, wie sie bei einem großen Teil der Feten mit Klappen der hinteren Harnröhre vorhanden ist, konnte im Tierversuch durch untere Harnwegsobstruktionen nicht hervorgerufen werden. Die Versuche von BECK weisen aber darauf hin, daß Obstruktionen zu Nierendysplasien führen können (siehe Grafik 3). Das entscheidende Ergebnis der Versuche von HARRISON e.a. ist der tierexperimentelle Beweis, daß eine intrauterine Behandlung bei einem bestimmten Grad der unteren Obstruktion das ansonsten tödliche Lungenversagen verhindern kann.

Systematische Versuchsreihen am Menschenaffen sind für alle drei Mißbildungen noch erforderlich.

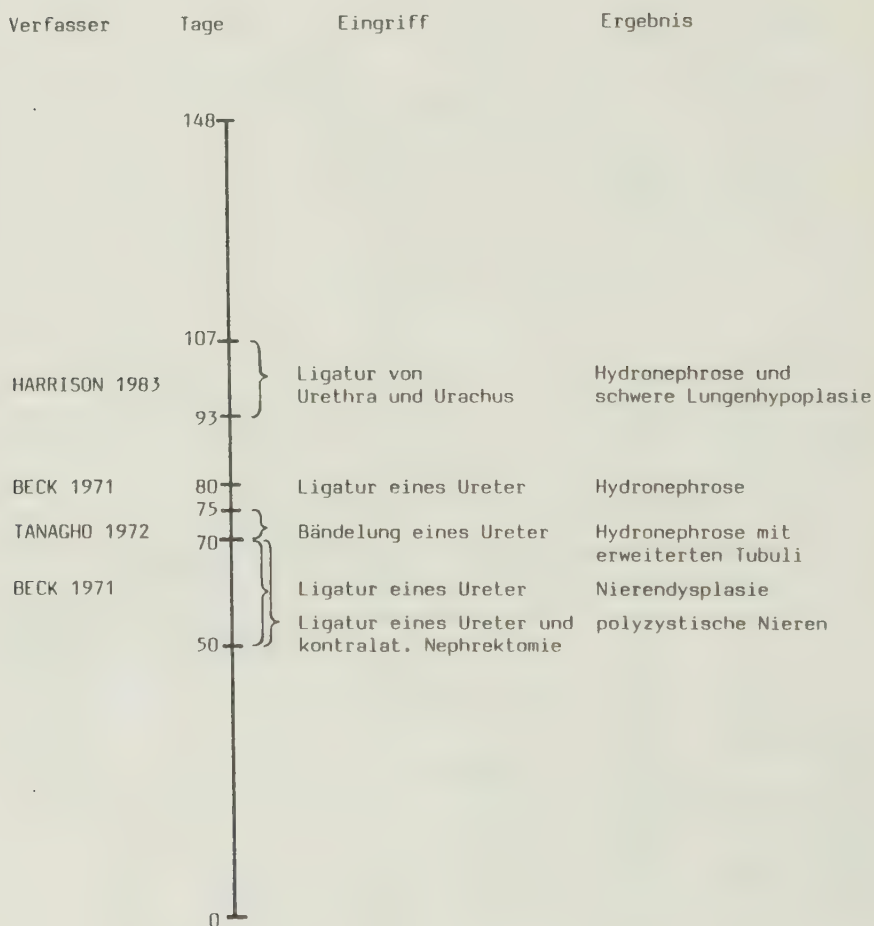
Graphik 2:

Zeitlicher Ablauf der normalen Lungenentwicklung, der Entstehung der Zwerchfelhhernie und ihrer Korrektur beim Menschen und beim Schaf



Graphik 3:

Experimente zur obstruktiven Uropathie am Schaf in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter in Tagen.



Technik

Die intrauterinen Mißbildungsoperationen stellen selbst in ihrer einfachsten Form, der Implantation von Shunts, ein technisches Problem dar. Fisteln und Ventile sind bis jetzt unzureichend konzipiert.

Als technische Lösung sind Operationen mit Hilfe eines Fetoskops denkbar. Grundsätzlich möglich erscheint selbst die offene Operation des Fetus mit Hysterotomie. Eine beliebig frühe offene Operation ist bei herkömmlicher chirurgischer Technik nicht möglich, weil fetale Gewebe je jünger, desto empfindlicher sind. Die unterste Grenze ist die 21. Schwangerschaftswoche. Ungelöst ist das Problem der Narkose und der postoperativen Tokolyse. Besonders die Prostaglandinsynthetaseinhibitoren sind wegen gravierender Nebenwirkungen umstritten. Bereits 1969 wurde über einen Fall mit intrauterinem Verschuß des Ductus arteriosus berichtet, wobei die Mutter in den letzten zehn Tagen vor der Geburt Salicylate eingenommen hatte (ARCILLA e.a. 1969). Die Autopsien von zwei weiteren Neugeborenen, deren Mütter mit Prostaglandinsynthetaseinhibitoren behandelt worden waren, ergaben beidesmal einen Zuwachs an glatter Muskulatur in den Wänden der Lungenarterien (LEVIN 1978).

Eine Kombination aus intrauteriner Operation und einer anderen Therapieform, wie zum Beispiel einer Schnittentbindung oder einer vorzeitigen Entbindung sollte bedacht werden. Bei der intrauterinen Hydrozephalusbehandlung ist die Kombination mit einem primären Kaiserschnitt sogar unumgänglich.

Operationsergebnisse

Eine statistische Auswertung der Operationsergebnisse beim Hydrozephalus ist unmöglich, weil nur Beschreibungen über vier Fälle vorliegen, die jeweils noch eine unterschiedliche Ätiologie hatten. Es fällt auf, daß das Kind mit dem am längsten funktionierenden Ventil retardiert ist, und das Kind mit dem höchsten intraventrikulären Druck normal ist. Es kann vermutet werden, daß nur ein Druckhydrozephalus sinnvoll mit einem Ventil versorgt ist und daß der intraventrikuläre Druck erst im Laufe des intrauterinen Lebens, eventuell im Zusammenhang mit dem Festerwerden des Schädels ansteigt.

Ebenso unmöglich ist die statistische Auswertung der Operationsergebnisse bei der obstruktiven Uropathie. Unter insgesamt 15 Fällen mit doppelseitiger Hydronephrose oder Oligohydramnion brachte in 11 Fällen die Operation sicher keinen Vorteil für das Kind. In den vier Fällen mit

besserem Ergebnis ist jeweils fraglich, ob dieses der intrauterinen Operation zuzuschreiben ist. Bemerkenswert ist, daß unter 15 Feten mit obstruktiver Uropathie nur zwei weibliche waren und diese beiden an zusätzlichen Mißbildungen litten und beide starben.

Indikation

Zur Zeit ist es unmöglich, genau die Feten auszuwählen, denen durch eine intrauterine Operation geholfen werden kann, das heißt diejenigen, die genauso nach der Geburt behandelt werden können, und diejenigen, die zum Zeitpunkt der Diagnose irreversibel und mit dem postnatalen Leben unvereinbar geschädigt sind, von der Zielgruppe zu unterscheiden. Denn über den spontanen intrauterinen Verlauf von Mißbildungen ist noch zu wenig bekannt. Das spontane Risiko müßte gegen das Operationsrisiko und den Operationserfolg abgewogen werden. Der Operationserfolg müßte im Tiermodell am Menschenaffen bewiesen sein. Sowohl beim Hydrozephalus als auch bei der Hydronephrose sind spontane intrauterine Lösungen beschreiben worden.

Mögliche Einflußgrößen, die genau zu untersuchen wären, sind
für den **Hydrozephalus**:

- Ventrikelgröße und Hirnmanteldicke
- intraventrikulärer Druck
- Ätiologie
- assoziierte Mißbildungen

für die **obstruktive Uropathie**:

- Größe der Blase und der Nierenbecken
- Eröffnungsdruck der gestauten Harnwege
- Geschwindigkeit der Urinnachbildung nach Punktion
- Kreatininkonzentration im Urin
- Zeitpunkt des Einsetzens und Bestehensdauer der Hydronephrose
- Zeitpunkt des Einsetzens und Bestehensdauer eines Oligohydramnions

für die **Zwerchfellhernie**:

- Größe der Hernie
- Bestehensdauer der Hernie

Zur Zeit sind die intrauterinen Operationen eine experimentelle Behandlungsmethode ausgewählter Mißbildungen. Da lediglich der Operationszeitpunkt vorgezogen ist, sollten an sie die gleichen ethischen Maßstäbe wie an kinderchirurgische Eingriffe angelegt werden, das heißt, der Wert des Feten im Risiko-Erfogs-Verhältnis müßte dem eines Neugeborenen gleichgesetzt werden. Daneben erscheint aber selbstverständlich, daß eine Schwangere derzeit unter keinen Umständen zu einer experimentellen Form der Chirurgie gezwungen werden darf.

E. Zusammenfassung

Durch die Entwicklung der Ultraschalltechnik in den letzten Jahren sind fast alle schweren Mißbildungen im zweiten oder dritten Trimenon direkt oder indirekt erkennbar. Schwierigkeiten bereitet die vollständige Diagnose bei Mehrfachmißbildungen und die ungewöhnlich starke Abhängigkeit der Treffsicherheit der Ultraschallmethode von der Erfahrung des Untersuchers. Zur Vervollständigung oder Sicherung der pränatalen Diagnose stehen invasivere, risikoreichere Verfahren wie Amniozentese, Punktion intrafetalen Flüssigkeitsansammlungen und Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmittel zur Verfügung.

Zur Zeit kommen intrauterine Operationen nur in Frage bei Erkrankungen, die das Leben oder eine Organfunktion des Feten bereits pränatal zerstören.

Seit langem ist bekannt, daß Operationen an Säugetierfeten mit fortgesetzter Schwangerschaft möglich sind. Hauptsächliche Komplikationen sind vorzeitige Austreibung, intraoperative Sauerstoffminderversorgung des Feten und intrauterine Infektion. HARRISON e.a aus San Francisco studieren seit 1980 die intrauterine Behandlung von chirurgisch hervorgerufenen Mißbildungen an Säugetieren. Bisher gelang es für die Zwerchfellhernie und für den Harnröhrenverschluß, bei Schafen eindeutig eine bessere Überlebenschance durch eine prä- statt postnatal durchgeführte Operation zu zeigen.

Die ersten Operationen an menschlichen Feten waren die intraperitonealen Bluttransfusionen bei Rhesusinkompatibilität 1963. Diese Methode ist heute allgemein anerkannt. Mit Ultraschallführung wurden in mehreren Fällen Ergüsse fetaler Körperhöhlen abpunktiert, um eine ungehinderte Ausdehnung der Lunge zu gewährleisten. Mit zweifelhaftem Erfolg wurden in den letzten zwei Jahren mindestens 24 hydrozephalen Feten durch transabdominale Führungskanülen ventrikuloamniotische Ventilshunts eingepflanzt. 18 Feten mit ein- oder doppelseitiger obstruktiver Uropathie wurden transabdominal Harnwegs-Fruchtwasser-Fisteln aus Kunststoff oder externe Fisteln implantiert oder die erweiterten Harnwege durch Punktionen entlastet, ob mit Erfolg, ist auch hier fraglich. Wenige Beispiele zeigen, daß offene Operationen des Feten mit Hysterotomie und teilweiser Entnahme des Feten technisch möglich sind. Probleme der intrauterinen Operationen sind die Schwierigkeit einer vollständigen Diagnose, die noch nicht ausgereifte Technik, unterschiedliche Auffassungen über den

Wert des fetalen Lebens und das augenblicklich noch geringe Wissen über den natürlichen Verlauf von fetalen Erkrankungen, was eine exakte Indikationsstellung verhindert.

F. Literaturverzeichnis

1. Abrams, J.S.: Fetal Surgery in Sheep: Technique and Results of 53 Intrauterine Procedures. J.Surg.Res. 13: 249-259 (1972)
2. Adamsons, K.Jr: Fetal Surgery. N.Engl.J.Med. 275: 204-205 (1966)
3. Adamsons, K., Jr, Freda, V.J., James, L.S., Towell, M.E.: Prenatal Treatment of Erythroblastosis Fetalis Following Hysterotomy. Pediatrics 35: 848-855 (1965)
4. Agüero, O., Zigelboim, I.: Intrauterine diagnosis of fetal diaphragmatic hernia by amniography. Am.J.Obstet.Gynecol. 107: 971-972 (1970)
5. Alford, B.A., Peoples, W.M., Resnick, J.S., L'Heureux, P.R.: Pulmonary Complications Associated with the Prune-Belly Syndrome. Pediatr.Radiol. 129: 401-407 (1978)
6. Andrews, H.G., Shermeta, D.W., White, J.J., Haller, J.A., Jr: Hepatic Artery Interruption in Fetal and Neonatal Miniature Pigs: Studies in the Pathogenesis of Biliary Atresia. Surg.Forum 21: 384-385 (1970)
7. dell'Angola, C.A., Ferrazzi, E., Gargiulo, M., Cabibbe, G., Brambati, B., Nicolini, U.: Schwierigkeiten bei der "Real-Time"-Ultraschalldiagnose der fetalen zystischen Nierenfehlbildung. Z.Kinderchir. 37: 34-36 (1982)
8. Annas, G.J.: Forced Cesareans: The Most Unkindest Cut of All. Hastings Cent.Rep. 12: 16-17 und 45 (1982)
9. Annas, G.J., Glantz, L.H., Katz, B.F.: Informed Consent to Human Experimentation: The Subject's Dilemma. Cambridge, Massachusetts 1977
10. Antsaklis, A., Aravantinos, D., Kaskarelis, D.: Evaluation of Diagnostic Fetoscopy. Clin.Exp.Obstet.Gynecol. 9: 189-192 (1982)
11. Arcilla, R.A., Thilenius, O.G., Ranninger, K.: Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. J.Pediatr. 75: 74-78 (1969)
12. Areechon, W., Reid, L.: Hypoplasie of the Lung With Congenital Diaphragmatic Hernia. Br.Med.J. 1: 230-233 (1963)
13. Asensio, S.H.: Surgical Treatment of Erythroblastosis Fetalis. In: Adamsons, K.(Herausgeber): Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders. S. 264-271, New York 1968
14. Asensio, S.H., Figueroa-Longo, J.G., Pelegrina, I.A.: Intrauterine exchange transfusion. Am.J.Obstet.Gynecol. 95: 1129-1133 (1966)
15. Avery, G.B.: Fetal Surgery: Some Questions. JAMA 248: 2498 (1982)

16. Bang, J., Bock, J.E., Trolle, D.: Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br.Med.J.* 284: 373-374 (1982)
17. Barclay, W.R., McCormick, R.A., Sidbury, J.B., Michejda, M., Hodgen, G.D.: The Ethics of In Utero Surgery. *JAMA* 246: 1550-1555 (1981)
18. Barke, M.W., Scarbough, J.I., O'Gorman, L., Thompson, W.B.: Intrauterine Ventriculography of the Hydrocephalic Fetus. *Obstet.Gynecol.* 28: 568-570 (1966)
19. Barnard, C.N.: A Method of Operating on Fetal Dogs in Utero. *Surgery* 41: 805-807 (1957)
20. Barnett, S.B., Bonon, A., Mitchell, G., Meher-Homji, K.M., Baker, R.S.V.: An investigation of the mutagenic potential of pulsed ultrasound. *Br.J.Radiol.* 55: 501-504 (1982)
21. Bartley, J.A., Golbus, M.S., Filly, R.A., Hall, B.D.: Prenatal diagnosis of dysplastic kidney disease. *Clin.Genet.* 11: 375-378 (1977)
22. Bateman, B.G., Brenbridge, A.N.A.G., Buschi, A.J.: In Utero Diagnosis of Multicystic Kidney Disease by Sonography. *J.Reprod.Med.* 25: 256-258 (1980)
23. Baxi, L.V., Yeh, M-N., Blanc, W.A., Schullinger, J.N.: Antepartum Diagnosis and Management of in Utero Intestinal Volvulus with Perforation. *N.Engl.J.Med.* 308: 1519-1521 (1983)
24. Bean, W.J., Calonje, M.A., Aprill, C.N., Geshner, J.: Anal Atresia: A Prenatal Ultrasound Diagnosis. *JCU* 6: 111-112 (1978)
25. Beck, A.D.: Intrauterine Renal Surgery: Techniques for Exposing the Fetal Kidney During the Last Two-Thirds of Gestation. *Invest.Urol.* 8: 182-187 (1970)
26. Beck A.D.: The Effect of Intra-Uterine Urinary Obstruction Upon the Development of the Fetal Kidney. *J.Urol.* 105: 784-789 (1971)
27. Beck, A., Schaller, A.: Fetale Hydrozephalie in Beckenendlage - transabdominale Enzephalozentese. *Z.Geburtshilfe Perinatol.* 186: 214-216 (1982)
28. Bell, M.J., Iernberg, J.L.: Antenatal Diagnosis of Diaphragmatic Hernia. *Pediatrics* 60: 738-740 (1977)
29. Berkowitz, R.L., Glickman, M.G., Smith, G.J.W., Siegel, N.J., Weiss, R.M., Mahoney, M.J., Hobbins, J.C.: Fetal urinary tract obstruction: What is the role of surgical intervention in utero ? *Am.J.Obstet.Gynecol.* 144: 367-375 (1982)
30. Bernstein, R.L., Coran, A.G.: Surgical Techniques in the Study of Canine Fetal Physiology. *J.Pediatr.Surg.* 6: 466-473 (1971)

31. Biehl, D.R., Côte, J., Wade, J.G., Gregory, G.A., Sitar, D.: Uptake of Halothane by the Foetal Lamb in Utero. *Can.Anaesth.Soc.J.* 30: 24-27 (1983)
32. Birnholz, J.S., Frigoletto, F.D.: Antenatal Treatment of Hydrocephalus. *N.Engl.J.Med.* 304: 1021-1023 (1981)
33. Blanc, W.A., Silver, L.A.: Intrauterine Abdominal Surgery in the Rabbit Fetus. Production of Congenital Intestinal Atresia. *Am.J.Dis.Child.* 104: 548 (1962)
34. Bland, R.S., Nelson, L.H., Meis, P.J., Weaver, R.L., Abramson, J.S.: Gonococcal ventriculitis associated with ventriculoamniotic shunt placement. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 147: 781-784 (1983)
35. Blane, C.E., Koff, S.A., Bowerman, R.A., Barr, M., Jr: Nonobstructive Fetal Hydronephrosis: Sonographic Recognition and Therapeutic Implications. *Radiology* 147: 95-99 (1983)
36. Bloss, R.S., Aranda, J.V., Breadmore, H.E.: Congenital diaphragmatic hernia: Pathophysiology and pharmacologic support. *Surgery* 89: 518-524 (1981)
37. Bolsen, B.: Question of risk still hovers over routine prenatal use of ultrasound. *JAMA* 247: 2195-2197 (1982)
38. Bors, E.: Die Methodik der intrauterinen Operation am überlebenden Säugetierfoetus. *Arch.f.Entwcklungsmech.d.Organ.* 105: 655-666 (1925)
39. Bovicelli, L., Rizzo, N., Orsisni, L.F., Pilu, G.: Prenatal Diagnosis and Management of Fetal Gastrointestinal Abnormalities. *Semin. Perinatol.* 7: 109-117 (1983)
40. Boyd, J.J., Bowman, J.M., McInnis, A.C., Kiernan, M.K.: Fetal Diaphragmatic Hernia Detected at Intra-Uterine Transfusion. *Can.Med.Assoc.J.* 100: 1105-1106 (1969)
41. Boyden, E.A.: The Structure of Compressed Lungs in Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am.J.Anat.* 134: 497-508 (1972)
42. Brock, D.J.H.: Prenatal Diagnosis - Chemical Methods. *Br.Med.Bull.* 32: 16-19 (1976)
43. Brock, E.A.: Fetal Research: What Price Progress ? *Detroit College of Law Review* 3: 109-117 (1979)
44. Buddingh, F., Parker, H.R., Ishizaki, G., Tyler, W.S.: Long-Term Studies in the Functional Development of the Fetal Kidney in Sheep. *Am.J.Vet.Res.* 32: 1993-1998 (1971)
45. Burrington, J.D.: Wound Healing in the Fetal Lamb. *J.Pediatr.Surg.* 6: 523-528, (1971)
46. Cameron, G.M., McQuown, D.S., Modanlou, H.D., Zemlyn, S., Pillsbury, S.G., Jr: Intrauterine diagnosis of an omphalocele by diagnostic ultrasonography. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 131: 821-822 (1978)

47. Campbell, S.: Early Prenatal Diagnosis of Neural Tube Defects by Ultrasound. *Clin.Obstet.Gynecol* 20: 351-359 (1977)
48. Campbell, S.: Diagnosis of Fetal Abnormalities by Ultrasound. In: Milunsky, A.(Herausgeber): *Genetic Disorders of the Fetus*. S. 431-456. New York 1979
49. Campbell, S., Grundy, M., Singer, J.D.: Early antenatal diagnosis of spina bifida in a twin fetus by ultrasonic examination and alpha-fetoprotein estimation. *Br.Med.J.* II: 676 (1976)
50. Campbell, S., Johnstone, F.D., Holt, E.M., May, P.: Anencephaly: Early Ultrasonic Diagnosis and Active Management. *Lancet* II: 1226-1227 (1972)
51. Campbell, S., Pryse-Davies, J., Collart, I.M., Seller, M.J., Singer, J.D.: Ultrasound in the Diagnosis of Spina Bifida. *Lancet* I: 1065-1068 (1975)
52. Campbell, S., Wladimiroff, J.W., Dewhurst, C.J.: The Antenatal Measurement of Fetal Urine Production. *J.Obstet.Gynaecol.Br.Commonw.* 80: 680-686 (1973)
53. Canty, I.G., Leopold, G.R., Wolf, D.A.: Maternal Ultrasonography for the Antenatal Diagnosis of Surgically Significant Neonatal Anomalies. *Ann.Surg.* 194: 353-365 (1981)
54. Carmel, J.A., Friedman, F., Adams, F.H.: Fetal Tracheal Ligation And Lung Development. *Am.J.Dis.Child.* 109: 452-456 (1965)
55. Cass, A., Smith, S., Godec, C., Veeraraghavan, K., Isai, S., Bendel, R.: Prenatal Diagnosis of Fetal Urinary Tract Abnormalities by Ultrasound. *Urology* 18: 197-202 (1981)
56. Chez, R.A.: Chronic Catheterization of the Pregnant Nonhuman Primate. *J.Med. Primatol* 6: 257-263 (1977)
57. Chez, R.A., Hutchinson, D.L.: The Use of Experimental Surgical Techniques in the Pregnant Macaca Mulatta. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 162: 249-253 (1969)
58. Chinn, D.H., Filly, R.A.: Ultrasound Diagnosis of Fetal Genitourinary Tract Anomalies. *Urol.Radiol.* 4: 115-123 (1982)
59. Clapp, J.F., Abrams, R.M., Patel, N.: Fetal Metabolism during Recovery from Surgical Stress. *Gynecol.Invest.* 8: 299-306 (1977)
60. Clewell, W.H.: Treatment of Fetal Hydrocephalus. *N.Engl.J.Med.* 307: 1211-1212 (1982)
61. Clewell, W.H., Dunne, M.G., Johnson, M.L., Bowes, W.A.: Fetal Transfusion with Real-Time Ultrasound Guidance. *Obstet.Gynecol.* 57: 516-520 (1981)
62. Clewell, W.H., Johnson, M.L., Meier, P.R., Newkirk, J.B., Hendee, R.W., Bowes, W.A., Zide, S.L., Hecht, F., Henry, G., O'Kneefee, D.: Placement of Ventriculo-Amniotic Shunt for Hydrocephalus in a Fetus. *N.Engl.J.Med.* 305: 955 (1981)

63. Clewell, M.H., Johnson, M.L., Meier, P.R., Newkirk, J.B., Zide, S.L., Hendee, R.W., Bowes, W.A., Jr, Hecht, F., O'Kneefee, D., Henry, G.P., Shikes, R.H.: A Surgical Approach to the Treatment of Fetal Hydrocephalus. *N.Engl.J.Med.* 306: 1320-1325 (1982)
64. Cloutier, R.: Emploi de la chirurgie foetale dans l'étude des malformations congénitales. *Union Med.Can.* 104: 376-378 (1975)
65. Cochrane, D.D., Myles, S.T.: Management of intrauterine hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 57: 590-596 (1982)
66. Collins, D.L., Pomerance, J.J., Travis, K.W., Turner, S.W., Pappelbaum, S.J.: A New Approach to Congenital Posterolateral Diaphragmatic Hernia. *J.Pediatr.Surg.* 12: 139-156 (1977)
67. Cook, C.D., Drinker, P.A., Jacobson, H.N., Levison, H., Strang, L.B.: Control of Pulmonary Blood Flow in the Foetal and Newly Born Lamb. *J.Physiol.* 169: 10-29 (1963)
68. Cosmi, E.V., Saitto, C., Crisanti, A., Barbati, A.: Effects of drugs and anesthetics on the uteroplacental blood flow and the fetus. *Eur.J.Obstet,Gynecol.Reprod.Biol.* 15: 358-362 (1983)
69. Cowen, R.H., Laurenson, R.D.: A Technique of Operating Upon the Fetus of the Rabbit. *Surgery* 45: 321-323 (1969)
70. Cozzi, F., Wilkinson, A.W.: Congenital Abnormalities of Anus and Rectum: Mortality and Function. *Br.Med. J.* I: 144-147 (1968)
71. de Crespigny, L.C., Robinson, H.P., McBain, J.C.: Fetal Abdominal Paracentesis in the Management of Gross Fetal Ascites. *Aust.NZ.J.Obstet.Gynaecol.* 20: 228-230 (1980)
72. Crosby, W.M., Brobmann, G.F., Chang, A.C.K.: Intrauterine transfusion and fetal death. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 108: 135-138 (1970)
73. Davidson, E.C., Morris, J.A., O'Gardy, J.P., Hendrickx, A.G., Anderson, J., Kabacj, M., Frazer, R.: Sampling the fetoplacental circulation. III. Combined laparoscopy-fetoscopy in the pregnant macaque for hemoglobin identification. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 132: 833-834 (1978)
74. Délèze, G., Sidiropoulos, D., Paumgartner, G.: Determination of Bile Acid Concentration in the Human Amniotic Fluid for Prenatal Diagnosis of Intestinal Obstruction. *Pediatrics* 59: 647-650 (1977)
75. Dellenbach, P., Nisand, I., Flori, J., Sauvage, P.: Uropathie malformative foetale. Traitement palliatif anténatal par drainage vésico-amniotique. *Nouv.Presse Med.* 11: 1335 (1982)
76. Denkhau, H., Winsberg, F.: Ultrasonic Measurement of the Fetal Ventricular System. *Radiology* 131: 781-787 (1979)
77. Depp, R., Sabbagha, R.E., Brown, J.T., Tamura, R.K., Reedy, N.J.: Fetal Surgery for Hydrocephalus: Successful In Utero Ventriculo-amniotic Shunt for Dandy-Walker Syndrome. *Obstet.Gynecol.* 61: 710-714 (1983)

78. Dewbury, K.C., Aluwihare, A.P.R., Birch, S.J., Freeman, N.V.: Prenatal ultrasound demonstration of a choledochal cyst. *Br.J.Radiol.* 53: 906-907 (1980)
79. Diamant, M.J., Fine, R.N., Ehrlich, R., Kangaroo, H.: Fetal hydronephrosis : Problems in diagnosis and management. *J.Pediatr.* 103: 435-440 (1983)
80. Dibbins, A.W., Wiener, E.S.: Mortality from Neonatal Diaphragmatic Hernia. *J.Pediatr.Surg.* 9: 653-662 (1974)
81. Didolkar, S.M., Hall, J., Phelan, J., Gutberlett, R., Hill, J.L.: The prenatal diagnosis of a hepatomphalocele. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 141: 221-222 (1981)
82. Dixit, S.P., Coppola, E.D.: Intrauterine Thymectomy in the Canine Fetus. *Can.J.Surg.* 13: 171-176 (1970)
83. Dolan, W.V.: Intrauterine Surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 34: 595 (1982)
84. Doland, I.: Ultrasonics In Obstetrics. *Br.Med.Bull.* 24: 71-75 (1968)
85. Domm, L.V., Leroy, P.: A method for hypophysectomy of rat fetus by decapitation. *Anat.Rec.* 109: 395-396 (1951)
86. Dubbins, P.A., Kurtz, A.B., Wapner, P.J., Goldberg, B.B.: Renal Agenesis: Spectrum of In Utero Findings. *JCU* 9: 189-193 (1980)
87. Duenhoelter, J.H., Santos-Ramos, R., Rosenfeld, C.R., Coln, C.D.: Prenatal Diagnosis of Gastrointestinal Tract Obstruction. *Obstet.Gynecol.* 47: 618-620 (1976)
88. Dumez, Y., Vallancien, G., Aubry, M.C., Henrion, R.: La néphrostomie per-cutanée in utero pour hydronéphrose fœtale bilatérale. *Nouv.Presse Méd.* 11: 1787-1789 (1982)
89. Dunne, M.G., Johnson, M.L.: The Ultrasonic Demonstration of Fetal Abnormalities in Utero. *J.Reprod.Med.* 23: 195-206 (1979)
90. Elias, S., Annas, G.J.: Perspectives on fetal surgery. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 145: 807-812 (1983)
91. Eisenberg, H.M., McLennan, J.E., Welch, K.: Ventricular perfusion in cats with kaolin-induced hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 41: 20-28 (1974)
92. Eisenberg, H.M., McLennan, J.E., Welch, K., Treves, S.: Radioisotope Ventriculography in Cats with Kaolin-Induced Hydrocephalus. *Radiology* 110: 399-402 (1974)
93. Fagan, C.J.: Antepartum Diagnosis of Conjoined Twins by Ultrasonography. *AJR* 129: 921-922 (1977)
94. Farkas, A., Eidelman, A.I., Gale, R.: Transient perinatal urinary retention.A cautionary note for the fetal surgeon. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 147: 461-462 (1983)

95. Farrant, P.: The antenatal diagnosis of oesophageal atresia by ultrasound. *Br.J.Radiol.* 53: 1202-1203 (1980)
96. Fendel, M., Fendel, H.: Fetale Mißbildungsdiagnostik durch Ultraschall - Stand der Entwicklung. *Z.Geburtshilfe Perinatol.* 187: 117-120 (1983)
97. Fisher, J.H., deAlmeida, M., Nettelblad, S.A.C., DeLuca, F.G.: Technique of Thymectomy in Newborn Puppies and Intrauterine Thymectomy in Dog Fetuses. *Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs* 10: 224-226 (1964)
98. Fishman, N.H., Hof, R.B., Rudolph, A.M., Heymann, M.A.: Models of Congenital Heart Disease in Fetal Lambs. *Circulation* 58: 354-364 (1978)
99. Fletcher, J.C.: The Fetus as Patient : Ethical Issues. *JAMA* 246: 772-773 (1981)
100. Foote, C.L., Foote, F.M.: Changes in the Thyroid Gland of Hamster Embryos Hypophysectomized by Decapitation. *Anat.Rec.* 105: 559-560 (1949)
101. Frank, J.L., Hill, M.C., Chirathivat, S., Sfakianakis, G.N., Marachildon, M.: Antenatal Observation of a Choledochal Cyst by Sonography. *AJR* 137: 166-168 (1981)
102. Freda, J.V., Adamsons, K., Jr: Exchange transfusion in utero. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 89: 817-821 (1964)
103. Friedberg, J.E., Mitnick, J.S., Davis, D.A.: Antepartum Ultrasonic Detection of Multicystic Kidney. *Radiology* 131: 198 (1979)
104. Friedman, A.L.: Technology in Search of a Patient. *N.Engl.J.Med.* 307: 565 (1982)
105. Friedman, J.M.: The federal fetal experimentation regulations: An establishment close analysis. *Minnesota Law Review* 61: 961 (994-998) (1977)
106. Frigoletto, F.D., Jr, Birnholz, J.C., Greene, M.F.: Antenatal Treatment of Hydrocephalus by Ventriculoamniotic Shunting. *JAMA* 248: 2496-2497 (1982)
107. Frigoletto, F.D., Birnholz, J.C., Rothchild, S.B., Finberg, H.J., Umansky, I.: Intrauterine transfusion with the use of phased array ultrasonography: A new technique. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 131: 273-275 (1978)
108. Frigoletto, F.D., Jr, Umansky, I.: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Isoimmune Hemolytic Disease of the Fetus. In: Milunsky, A.(Herausgeber): Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment. S.557-568. New York 1979

109. Garrett, W.J., Fisher, C.C., Kossoff, G.: Hydrocephaly, Microcephaly and Anencephaly Diagnosed in Pregnancy by Ultrasonic Echography. *Med.J.Aust.* 2: 587-589 (1975)
110. Garrett, W.J., Kossoff, G.: Selection of Patients by Ultrasonic Echography for Fetal and Immediate Neonatal Surgery. *Aust.Pediatr.J.* 12: 313-318 (1976)
111. Garrett, W.J., Kossoff, G., Lawrence, R.: Gray Scale Echography In The Diagnosis Of Hydrops Due To Fetal Lung Tumor. *JCU* 3:45-50 (1975)
112. Garrett, W.J., Kossoff, G., Osborn, R.A.: The Diagnosis of Fetal Hydronephrosis, Megaureter, and Urethral Obstruction by Ultrasonic Echography. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 82: 115-120 (1975)
113. Garro, F., Pentschew, A.: Neonatal Hydrocephalus in the Offspring of Rats Fed during Pregnancy Non-toxic Amounts of Tellurium. *Arch.Psychiatr.Nervenkr.* 206: 272-280 (1964)
114. Gee, H., Abdulla, U.: Antenatal diagnosis of fetal duodenal atresia by ultrasonic scan. *Br.Med.J.* 2: 1265 (1978)
115. Gérard, R.W., Grinker, R.R.: Regenerative Possibilities of the Central Nervous System. *Arch.Neurol.&Psychiat.* 26: 467-484 (1931)
116. Giulian, B.B., Alvear, D.I.: Prenatal Ultrasonographic Diagnosis of Fetal Gastroschisis. *Radiology* 129: 473-475 (1978)
117. Golbus, M.S., Harrison, M.R., Filly, R.A.: Prenatal Diagnosis and Treatment of Fetal Hydronephrosis. *Semin.Perinatol.* 7: 102-108 (1983)
118. Golbus, M.S., Harrison, M.R., Filly, R.A., Callen, P.W., Katz, M.: In utero treatment of urinary tract obstruction. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 142: 383-388 (1982)
119. Gore, R.M., Callen, P.W., Filly, R.A., Harrison, M.R., Golbus, M.S.: Prenatal Percutaneous Antegrade Pyelography in Posterior Urethral Valves: Sonographic Guidance. *A.J.R.* 139: 994-996 (1982)
120. Goudie, B.M., Dossetor, J.F.B.: Effect on the Fetus of Indomethacin Given to Suppress Labor. *Lancet* II: 1187-1188 (1979)
121. Grannum, P.A., Hobbins, J.C.: Prenatal Diagnosis of Fetal Skeletal Dysplasias. *Semin.Perinatol.* 7: 125-137 (1983)
122. Green, H.P.: The Fetus and the Law. In: Milunsky, A., (Herausgeber): *Genetics and the Law.* S.19-27. New York 1976
123. Griscom, N.I.: Radiographic Fetal Diagnosis. In: Milunsky, A., (Herausgeber): *Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention, and Treatment.* S.469-499. New York 1979.
124. Griscom, N.I., Colodny, A.H., Rosenberg, H.K., Fliegel, C.P., Hardy, B.E.: Diagnostic Aspects of Neonatal Ascites. Report of 27 Cases. *Am.J.Roentgenol.* 128: 961-970 (1977)

125. Habif, D.V., Jr, Berdon, W.E., Yeh, M.-N.: Infantile Polycystic Kidney Disease: In Utero Sonographic Diagnosis. *Radiology* 142: 475-477 (1982)
126. Hadlock, F.P., Deter, R.L., Carpenter, R., Gonzalez, E.I., Park, S.K.: Sonography of Fetal Urinary Tract Anomalies. *AJR* 137: 261-267 (1981)
127. Hall, E.K., Schneiderhan, M.A.: Spinal Ganglion Hypoplasia After Limb Amputation in the Fetal Rat. *J.Comp.Neurol.* 82: 19-34 (1945)
128. Haller, J.A., Golladay, E.S., Tepas, J.J., Inon, A.E., Mostofi, I., Shermeta, D.W.: Fetal Surgery: General Management and Operative Technique for Creating Anomalies in Sheep. *Prog.Pediatr.Surg.* 12: 41-49 (1978)
129. Haller, J.A., Kehrer, B.H., Shaker, I.J., Shermeta, D.W., Wyllie, R.G.: Studies in the Pathophysiology of Gastroschisis in Fetal Sheep. *J.Pediatr.Surg.* 9: 627-632 (1974)
130. Haller, J.A., Jr, Morgan, W.W., Jr, Rodgers, B.M., Gengos, D.G., Margulies, S.I.: Chronic hemodynamic effects of occluding the fetal ductus arteriosus. Pathophysiologic and cineradiographic studies in fetal dogs. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 54: 770-776 (1967)
131. Haller, J.A., Jr, Shaker, J.I., Gingell, R., Ho, C.: Intrauterine production of coarctation of the aorta. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 66: 343-349 (1973)
132. Haller, J.A., Jr, Signer, R.D., Golladay, E.S., Inon, A.E., Harrington, D.P., Shermeta, D.W.: Pulmonary and Ductal Hemodynamics in Studies of Simulated Diaphragmatic Hernia of Fetal and Newborn Lambs. *J.Pediatr.Surg.* 11: 675-680 (1976)
133. Haller, J.A., Jr, Suzuki, H., El Shafie, M., Shaker, I.J.: Intrauterine Production of Coarctation of the Aorta With Normal Birth and Survival. *J.Pediatr.Surg.* 8: 171-174 (1973)
134. Hansmann, M.: Nachweis und Ausschluß fetaler Entwicklungsstörungen mittels Ultraschallscreening und gezielter Untersuchung - ein Mehrstufenkonzept. *Ultraschall* 2: 206-220 (1981)
135. Hardy, K.J., Auldist, A.W., Shulkes, A.: Congenital diaphragmatic hernia. Intrauterine repair in fetal sheep. *Med.J.Aust.* 61: 223-225 (1982)
136. Harrison, M.R.: Unborn: Historical perspective of the fetus as a patient. *Pharos* 45: 19-24 (1982)
137. Harrison, M.R., Anderson, J., Rosen, M.A., Ross, N.A., Hendrickx, A.G.: Fetal Surgery in the Primate I. Anesthetic, Surgical and Tokolytic Management to Maximize Fetal-Neonatal Survival. *J.Pediatr.Surg.* 17: 115-122 (1982)
138. Harrison, M.R., Bjordal, R.I., Langmark, F., Knutrud, O.: Congenital Diaphragmatic Hernia: The Hidden Mortality. *J.Pediatr.Surg.* 13: 227-230 (1978)

139. Harrison, M.R., Bressack, M.A., Chung, A.M., deLorimier, A.A.:
Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. II.
Simulated correction permits fetal lung growth with a survival at
birth. *Surgery* 88: 260-268 (1980)
140. Harrison, M.R., Filly, R.A., Golbus, M.S., Berkowitz, R.L., Callen,
P.W., Canty, T.G., Catz, C., Clewell, W.H., Depp, R., Edwards, M.S.,
Fletcher, J.C., Frigoletto, F.D., Garrett, W.J., Johnson, M.L.,
Jonsen, A., deLorimier, A.A., Liley, W.A., Mahoney, M.J., Manning,
F.D., Meier, P.R., Michejda, M., Nakayama, D.K., Nelson, L.,
Newkirk, J.B., Pringle, K., Rodeck, C., Rosen, M.A., Shulman, J.D.:
Fetal Treatment 1982. *N.Engl.J.Med.* 307: 1651-1652 (1982)
141. Harrison, M.R., Filly, R.A., Parer, J.T., Faer, M.J., Jacobson, J.B.,
deLorimier, A.A.: Management of Fetus with Urinary Tract Malformation.
JAMA 246: 635-639 (1981)
142. Harrison, M.R., Filly, R.A., Stanger, P., deLorimier, A.A.: Prenatal
Diagnosis and Management of Omphalocele and Ectopia Cordis.
J.Pediatr.Surg. 17: 64-66 (1982)
143. Harrison, M.R., Golbus, M.S., Filly, R.A.: Management of the Fetus
With a Correctable Congenital Defect. *JAMA* 264: 774-777 (1981)
144. Harrison, M.R., Golbus, M.S., Filly, R.A., Callen, P.W., Katz, M.,
deLorimier, A.A., Rosen, M., Jones, A.R.: Fetal Surgery for
Congenital Hydronephrosis. *N.Engl.J.Med.* 306: 591-593 (1982)
145. Harrison, M.R., Golbus, M.S., Filly, R.A., Nakayama, D.K., Callen,
P.W., deLorimier, A.A., Hricak, H.: Management of the Fetus with
Congenital Hydronephrosis. *J.Pediatr.Surg.* 17: 728-742 (1982)
146. Harrison, M.R., Jester, J.A., Ross, N.A.: Correction of congenital
diaphragmatic hernia in utero. I. The model : Intrathoracic balloon
produces fatal pulmonary hypoplasia. *Surgery* 88: 174-182 (1980)
147. Harrison, M.R., deLorimier, A.A.: Congenital Diaphragmatic Hernia.
Surg.Clin.North.Am. 61: 1023-1035 (1981)
148. Harrison, M.R., Nakayama, D.K., Noall, R., deLorimier, A.A.:
Correction of Congenital Hydronephrosis In Utero. II. Decompression
Reverses the Effects of Obstruction on the Fetal Lung and Urinary
Tract. *J.Pediatr. Surg.* 17: 965-974 (1982)
149. Harrison, M.R., Ross, N.A., deLorimier, A.A.: Correction of
Congenital Diaphragmatic Hernia in Utero. III. Development of a
Successful Surgical Technique Using Abdominoplasty to Avoid
Compromise of Umbilical Blood Flow. *J.Pediatr.Surg.* 16: 934-942
(1981)
150. Harrison, M.R., Ross, N., Noall, R., deLorimier, A.A.: Correction
of Congenital Hydronephrosis in Utero. I. The Model: Fetal Urethral
Obstruction Produces Hydronephrosis and Pulmonary Hypoplasia in
Fetal Lambs. *J.Pediatr.Surg.* 18: 247-256 (1983)

151. Hecht, F., Grix, A., Jr: Treatment of Fetal Hydrocephalus.
N.Engl.J.Med. 307: 1211 (1982)
152. Hemminki, E., Starfield, B.: Prevention and Treatment of Premature Labour by Drugs: Review of Controlled Clinical Trials.
Br.J.Obstet.Gynaecol. 85: 411-417 (1978)
153. Herzog, K.A.: The Detection of Fetal Meningoencephalocele by B-Scan Ultrasound. JCU 3: 307-308 (1975)
154. Hess, A.: Reactions of Mammalian Fetal Tissues to Injury.II.Skin.
Anat.Rec. 119: 435-444 (1954)
155. Heymann, M.A., Rudolph, A.M.: Effect of Exteriorization of the Sheep Fetus on its Cardiovascular Function. Circ.Res. 21: 741-745 (1967)
156. Heymann, M.A., Rudolph, A.M.: Effects of Acetylsalicylic Acid on the Ductus Arteriosus and Circulation in Fetal Lambs in Utero. Circ.Res. 38: 418-422 (1976)
157. Heymann, M.A., Rudolph, A.M., Silverman, N.H.: Closure of the Ductus Arteriosus in Premature Infants by Inhibition of Prostaglandin Synthesis. N.Engl.J.Med. 295: 530-533 (1976)
158. Hobbins, J.C., Clearence, D.D, Webster, J.: A New Technique Utilizing Ultrasound to Aid in Intrauterine Transfusion.
JCU 4. 135-137. (1976)
159. Hobbins, J.C., Grannum, P.A.T., Berkowitz, R.L., Silverman, R., Mahoney, M.J.: Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies.
Am.J.Obstet.Gynecol. 134: 331-345 (1979)
160. Hobel, C.J., Emmanoulides, G.C., Townsend, D.E., Yashiro, K.: Ligation of One Umbilical Cord Artery in the Fetal Lamb. Experimental Production of Fetal Malnutrition. Obstet.Gynecol. 36: 582-588 (1970)
161. Hodari, A.A., Thomas, L.: Experimental Surgical Procedures upon the Fetus in Obstetric Research. Obstet.Gynecol. 34: 204-211 (1969)
162. Hodgen, G.D.: Antenatal Diagnosis and Treatment of Fetal Skeletal Malformations. JAMA 246: 1079-1083 (1981)
163. Hoffbauer, H., Arabin, B., Pachaly, J.: Über die sonographische Messung multipler fetaler Körperparameter. Ultraschall 1: 84-100 (1980)
164. Hofmann, V., Watzek, H., Klaube, A.: Die pränatal Ultraschalldiagnostik von Fehlbildungen und ihre chirurgischen Konsequenzen - Ein neues Kapitel Kinderchirurgie. Kinderchir. 38: 145-151 (1983)
165. Holder, T.M., Ashcraft, K.W.: Production of Experimental Biliary Atresia by Ligation of the Common Bile Duct in the Fetus.
Surg.Forum 27: 356-357 (1966)

166. Holder, T.M., Ashcraft, K.W.: The Effects of Bile Duct Ligation and Inflammation in the Fetus. *J.Pediatr.Surg.* 2: 35-40 (1967)
167. Hooker, D., Nicholas, J.S.: Spinal cord section in rat fetuses. *J.Comp.Neurol.* 50: 413-467 (1930)
168. Houlton, M.C.C., Sutton, M., Aitken, J.: Antenatal Diagnosis of Duodenal Atresia. *J.Obstet.Gynecol.Br.Commonw.* 81: 818-821 (1974)
169. Hucker, H.B., Zacchei, A.G., Cox, S.V., Brodie, D.A., Cantwell, N.H.R.: Studies on the Absorption, Distribution and Excretion of Indomethacin in Various Species. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* 154: 237-249 (1966)
170. Idriss, F.S., Nikaidoh, H.: Radiographic Studies of the Gastro-intestinal Tract of the Fetus in Utero. *J.Pediatr.Surg.* 2: 29-34 (1967)
171. Issel, E.P., Hahmann, K., Musil, A.: Antepartale Diagnostik eines Acardius bei Drillingsschwangerschaft mittels Ultraschall. *Zentralbl.Gynaekol.* 105: 874-881 (1983)
172. Jackson, B.I., Clarke, J.P., Egdahl, R.H.: Direct Lead Fetal Electrocardiography with Undisturbed Fetal-Maternal Relationship. *Surg.Gynecol.Obstet.* 110: 687-692 (1960)
173. Jackson, B.I., Egdahl, R.H.: The Performance of Complex Fetal Operations in Utero Without Amniotic Fluid Loss or Other Disturbances in Fetal-Maternal Relationships. *Surgery* 48: 564-569 (1960)
174. Jackson, B.I., Piasecki, B.S., Egdahl, R.H.: Experimental Production of Coarctation of the Aorta in Utero with Prolonged Postnatal Survival. *Surg.Forum* 14: 290-291 (1963)
175. Jassani, M.N., Gazderer, M.W.L., Fanaroff, A.A., Fletcher, B., Merkatz, I.R.: A Perinatal Approach to the Diagnosis and Management of Gastrointestinal Malformations. *Obstet.Gynecol.* 59: 33-39 (1982)
176. Johnson, M.L., Dunne, M.G., Mack, L.A., Rashbaum, C.L.: Evaluation of Fetal Intracranial Anatomy by Static and Real-Time Ultrasound. *JCU* 8: 311-318 (1980)
177. Johnson, M.L., Pretorius, D., Clewell, W.H., Meier, P.R., Manchester, D.: Fetal Hydrocephalus: Diagnosis and Management. *Semin.Perinatol.* 7: 83-89 (1983)
178. Johnson, W.L., Harbert, G.M., Martin, C.B.: Pharmacologic control of uterine contractility. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 123: 364-375 (1975)
179. Jones, D.B., Hooker, C.W.: A technique that permits manipulations of the mouse embryo. *Anat.Rec.* 112: 417-418 (1952)

180. Jost, A.: Sur la différenciation de l'embryon de Lapin. Remarques au sujet de certaines opérations chirurgicales sur l'embryon. C.R.Soc.Biol.(Paris) 140: 461-462 (1946)
181. Keirse, M.J.N.C., Meerman, R.H.: Antenatal Diagnosis of Potter Syndrome. Obstet.Gynecol. 52: 64s-67s (1982)
182. Kelley, R.I., Zackai, E.H.: Treatment of Fetal Hydrocephalus. N.Engl.J.Med. 307: 1211 (1982)
183. Kellner, K.R., Cruz, A.C., Gelman, S.R., Vries, J.K., Spellacy, W.N.: Percutaneous Fetal Ventriculography. A Simplified Technique to Aid in Management of the Hydrocephalic Fetus. J.Reprod.Med. 24: 225-228 (1980)
184. Kent, G.M., Olley, P.M., Creighton, R.E., Dibbinson, I., Bryan, M.H., Symchych, P., Zigg, W., Cummings, J.N.: Hemodynamic and pulmonary changes following surgical creation of a diaphragmatic hernia in fetal lambs. Surgery 72: 427-433 (1972)
185. King, C.R., Prescott, G.: Pathogenesis of the prune-belly anomalad. J.Pediatr. 93: 273-274 (1978)
186. Kirk, E.P., Wah, R.M.: Obstetric management of the fetus with omphalocele or gastroschisis: A review and report of one hundred twelve cases. Am.J.Obstet.Gynecol. 146: 512 (1983)
187. Kirkinen, P., Jouppila, P., Tounen, S., Paavilainen, I.: Repeated transabdominal renocenteses in a case of fetal hydronephrotic kidney. Am.J.Obstet.Gynecol. 142: 1049-1052 (1982)
188. Kiskin, W.A., Swenson, N.A.: A Technique of intrauterine thymectomy in the rabbit. Surgery 63: 546-548 (1968)
189. Kleinman, C.S., Santulli, T.V., Jr: Ultrasonic Evaluation of Fetal Human Heart. Semin.Perinatol. 7: 90-101 (1983)
190. Kohorn, E.I., Wade, McE., Davies, C.D.: Open Intrauterine Transfusion Proc.R.Soc.Med. 60: 1000 (1967)
191. Kramer, S.A.: Current Status of Fetal Intervention for Congenital Hydronephrosis. J.Urol. 130: 641-646 (1983)
192. Kraner, K.L.: Intrauterine Fetal Surgery. Adv.Vet.Sci. 10: 1-22 (1965)
193. Kratochwil, A., Stöger, H., Schaller, A.: Geburtshilfliche Ultraschalldiagnostik des Hydrozephalus. Geburtshilfe Frauenheilkd. 33: 322-325 (1973)
194. Lamesch, A.: Perspectives de la chirurgie intra-utérine. J.Gynecol.Obstet.Biol.Reprod.(Paris) 2: 323-332 (1973)
195. Lebowitz, R.L., Littlewood Teele, R.: Fetal and Neonatal Hydronephrosis. Urol.Radiol. 5: 185-188 (1983)

196. Lee, T.G., Blake, S.: Prenatal Fetal Abdominal Ultrasonography and Diagnosis. *Radiology* 124: 475-477 (1977)
197. Lee, T.G., Newton, B.W.: Posterior Fossa Cyst: Prenatal Diagnosis by Ultrasound. *JCU* 4: 29-30 (1976)
198. Lee, T.G., Warren, B.H.: Antenatal Ultrasonic Demonstration of Fetal Bowel. *Radiology* 124: 471-474 (1977)
199. Lees, R.F., Alford, B.A., Brenbridge, A.N.A.G., Buschi, A.J., Williamson, B.R.J.: Sonographic Appearance of Duodenal Atresia in Utero. *AJR* 131: 701-702 (1978)
200. Lele, P.P.: Safety and Potential Hazards in the Current Application of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. *Ultrasound Med.Biol.* 5: 307-320 (1979)
201. Lev-Gur, M., Maklad, N.F., Patel, S.: Ultrasonic Findings in Fetal Cyclopia. A Case Report. *J.Reprod.Med.* 28: 554-557 (1983)
202. Levin, D.L.: Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in congenital left-sided diaphragmatic hernia. *J.Pediatr.* 92: 805-809, (1978)
203. Levin, D.L., Fixler, D.E., Morriss, F.C., Tyson, J.: Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J.Pediatr.* 92: 478-483 (1978)
204. Liley, A.W.: Intrauterine Transfusion of Fetus in Haemolytic Disease. *Br.J.Med.* 2: 1107-1109 (1963)
205. Lomas, F., Stafford-Bell, M., Tymms, A.: Prenatal Ultrasound in the Diagnosis and Management of Fetal Exomphalos. Case Reports. Case Reports. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 86: 581-584 (1979)
206. deLorimier, A.A., Tierney, D.F., Parker, H.R.: Hypoplastic lungs in fetal lambs with surgically produced congenital diaphragmatic hernia. *Surgery* 62: 12-17 (1967)
207. Loveday, B.J., Barr, J.A., Aitken, J.: The intra-uterine demonstration of duodenal atresia by ultrasound. *Br.J.Radiol.* 48: 1031-1032 (1975)
208. Lubinsky, M., Rapaport, P.: Transient Fetal Hydrops and "Prune Belly" in One Identical Female Twin. *N.Engl.J.Med.* 308: 256-257 (1983)
209. Lucey, J.F.: Indications and Results of Fetal Transfusions. In: Adamsons, K., (Herausgeber): *Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders*. S. 258-263. New York 1968
210. MacVicar, J.: Antenatal Detection of Fetal Abnormality - Physical Methods. *Br.Med.Bull.* 32: 4-8 (1976)

211. Mahoney, M.J., Hobbins, J.C.: Fetoscopy and Fetal Blood Sampling. In: Milunsky, A., (Herausgeber): Genetic Disorders of the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment. S. 501-526. New York 1979
212. Manning, F.A., Harman, C.R., Lange, I.R., Brown, R., Dexter, A., MacDonald, N.: Antepartum chronic fetal vesicoamniotic shunts for obstructive uropathy: A report of two cases. Am.J.Obstet.Gynecol. 145: 819-822 (1983)
213. Mayer, A.: Über die Möglichkeit operativer Eingriffe beim lebenden Säugetierfötus. Zentralbl.Gynäkol. 44: 773-776 (1918)
214. McFayden, I.R., Wigglesworth, J.S., Dillon, M.J.: fetal urinary tract obstruction: is active intervention before delivery indicated? Br.J. Obstet.Gynaecol. 90: 342-349 (1983)
215. McLain, C.R., Jr: Amniography, a Versatile Diagnostik Procedure in Obstetrics. Obstet.Gynecol. 23: 45-50 (1964)
216. Mealy, J., Jr, Gilmore, R.L., Bubb, M.P.: The prognosis of hydrocephalus overt at birth. J.Neurosurg. 39: 348-355 (1973)
217. Mendoza, S.A., Griswold, W.R., Leopold, G.R., Kaplan, G.W.: Intrauterine Diagnosis of Renal Anomalies by Ultrasonography. Am.J.Dis.Child. 133: 1042-1043 (1979)
218. Menees, T.O., Miller, J.D., Holly, L.E.: Amniography . Preliminary Report. Am.J.Roentgenol. 24: 363, 366 (1930)
219. Mermut, S., Katayama, K.P., del Castillo, R., Jones, H.W., Jr: The Effect of Ultrasound on Human Chromosomes In Vitro. Obstet.Gynecol. 41: 4-6, (1973)
220. Michejda, M., Bacher, J., Kuwabara, T., Hodgen, G.D.: In Utero Allogenic Bone Transplantation in Primates. Transplantation 32: 96-100 (1981)
221. Michejda, M., Hodgen, G.D.: In Utero Diagnosis and Treatment of Non-Human Primate Fetal Skeletal Anomalies. I. Hydrocephalus. JAMA 246: 1093-1097 (1981)
222. Milhorat, T.H.: Hydrocephalus and the Cerebrospinal Fluid. S.63-75. Baltimore 1972.
223. Milunsky, A. (Herausgeber): Genetics and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment. New York 1979.
224. Minei, L.J., Suzuki, K.: Role of Fetal Deglutition and Micturition in the Production and Turnover of Amniotic Fluid in the Monkey. Obstet.Gynecol. 48: 177-181 (1976)
225. Mintz, M.C., Mennuti, M., Fishman, M.: Prenatal Aspiration of Sacrococcygeal Teratoma. AJR 141: 367-368 (1983)

226. Moore, K.L.: Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungs-
geschichte des Menschen. Stuttgart / New York 1980
227. Morgan, W.W., Jr, Rosenkrantz, J.G., Hill, R.B., Jr: Hepatic Arterial
Interruption in the Fetus - An Attempt to Simulate Biliary Atresia.
J.Pediatr. Surg. 1: 342-346 (1966)
228. Müller-Holve, W., Garbe, U., Kohlmann, H., Martin, K.: Ultraschall-
Basis-Untersuchung (U.B.U.) in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe
Frauenheilkd.* 41: 607-614 (1981)
229. Muylder, X., Fournon, J.-C., Bard, H., Urfer, F.N.: Changes in the
systolic time intervals of the fetal heart after surgical
manipulations of the fetus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 147: 285-288 (1983)
230. Myers, R.E.: Brain pathology following fetal vascular occlusion. An
experimental study. *Invest.Ophthalmol.* 8: 41-50 (1969)
231. Nadler, H.L.: Prenatal Diagnosis of Inborn Defects: A Status Report.
Hosp.Pract. 10: 41-51 (1975)
232. Nakamura, Y., Gotoh, M., Nomura, Y.: In utero diagnosis of
holoprosencephaly by ultrasonography. *J.Obstet.Gynecol.* 4: 16 (1983)
233. Nakayama, D.K., Harrison, M.R., Berger, M.S., Chinn, D.H., Halks-
Miller, M., Edwards, M.S.: Correction of Congenital Hydrocephalus
in Utero. I. The Model: Intracisternal Kaolin Produces Hydrocephalus
in Fetal Lambs and Rhesus Monkeys. *J.Pediatr.Surg.* 18: 331-338 (1983)
234. Nevin, N.C., Ritchie, A., McKeown, F., Roberts, G.: Raised alpha-
fetoprotein levels in amniotic fluid and maternal serum associated
with distension of the fetal bladder caused by absence of urethra.
J.Med.Genet. 15: 61-78 (1978)
235. Nicholas, J.S.: Notes on the Application of Experimental Methods
upon Mammalian Embryos. *Anat.Rec.* 31: 385-394 (1925)
236. Nicholas, J.S.: Extirpation experiments upon the embryonic forelimb
of the rat. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.* 23: 436-439 (1925/1926)
237. Nicholas, J.S.: Transplantation of Tissues in Fetal Rats.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 26: 731-732 (1928/1929)
238. Niederhuber, J.E., Shermeta, D., Turcotte, J.G., Girkas, P.W.:
Kidney Transplantation in the Fetal Lamb. *Transplantation* 12:
161-166 (1971)
239. Nielsen, O.H., Jørgensen, A.F.: Congenital Posterolateral
Diaphragmatic Hernia. Factors Affecting Survival. *Z.Kinderchir.* 24:
201-215 (1978)
240. Nisand, I., Flori, J., Durand, J.L., Spielmann, A., Dellenbach, P.:
Cystodrainage d'une uropathie obstructive foetale. *Ann.Radiol.* 26:
436-440 (1983)

241. Novy, M.J.: Endocrine and pharmacological factors which influence the onset of labour in rhesus monkeys. Ciba Foundation Symposium 47: The Fetus and Birth. S.259-295 (1977)
242. Novy, M.J., Walsh, S.W., Cook, M.J.: Chronoc implantation of catheters and electrodes in pregnant nonhuman primates. In: Nathanielsz, P.W. (Herausgeber): Monographs in Fetal Physiology. 2. Animal Models in Fetal Medicine (I). S.133-168. Amsterdam, New York, Oxford 1980.
243. Oesch, I., Jann, X., Bettex, M.: Ultrasonic Antenatal Detection of Obstructed Bladder. Diagnosis and Management. Eur.Urol. 8: 78-81 (1982)
244. Ohi, R., Suzuki, H., Kato, T., Kasai, M.: Development of Lung in Fetal Rabbits With Experimental Diaphragmatic Hernia. J.Pediatr.Surg. 11: 955-959 (1976)
245. Okulsky, T.A.: The Prenatal Diagnosis of Lower Urinary Tract Obstruction Using B Scan Ultrasound: A Case Report. JCU 5: 268-270 (1977)
246. Olsen, D.B., Allred, L.G.: A Surgical Approach to Bovine Fetal Catheterization and Hemodynamics. AmJ.Surg. 116: 715-719 (1968)
247. Osathanondh, R., Birnholz, J.C., Altman, A.M., Discoll, S.G.: Ultrasonically Guided Transabdominal Encephalocentesis. J.Reprod.Med. 25: 125-128 (1980)
248. Osathanondh, V., Potter, E.L.: Pathogenesis of Polycystic Kidneys. Arch.Pathol. 77: 510-512 (1964)
249. Pagon, R.A., Smith, D.W., Shephard, T.H.: Urethral obstruction malformation complex: A cause of abdominal muscle deficiency and the "prune belly". J.Pediatr. 94: 900-906 (1979)
250. Palahniuk, R.J., Doig, G.A., Johnson, G.N., Pash, M.P.: Maternal Halothane Anesthesia Reduces Cerebral Blood Flow in the Acidotic Sheep Fetus. Anesthesia and Analgesia 58: 35-39 (1979)
251. Parshall, C.J., Jr, Silverstein, A.M.: Surgical Approaches to the Study of Fetal Immunology in the Primate Animals. Ann.NY.Acad.Sci. 162: 254-266 (1969)
252. Pearson, J.F.: Fetal surgery. Arch.Dis.Child. 58: 324-325 (1983)
253. Petres, R.E., Redwine, F.O., Cruishank, D.P.: Congenital Bilateral Chylothorax. Antepartum Diagnosis and Successful Intrauterine Surgical Management. JAMA 248: 1360-1361 (1982)
254. Pickard, L.R., Tepas, J.J., Inon, A., Hutchins, G.M., Shermeta, D.W., Haller, J.A., Jr: Effect of Pulmonary Artery Ligation on the Developing Fetal Lung. Am.Surg. 45: 793-796 (1979)

255. Pickett, L.K., Briggs, H.C.: Biliary Obstruction Secondary to Hepatic Vascular Ligation in Fetal Sheep. *J.Pediatr.Surg.* 4: 95-101 (1969)
256. Potter, E.L.: Bilateral Renal Agenesis. *J.Pediatr.* 29: 68-79 (1946)
257. Potter, E.L.: Facial Characteristics of Infants With Bilateral Renal Agenesis. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 51: 885-888 (1946)
258. Potter, E.L.: Oligohydramnios: Further Comment. *J.Pediatr.* 84: 931-932 (1974)
259. Pramanik, A.K., Altshuler, G., Light, I.J., Sutherland, J.M.: Prune-Belly Syndrome Associated With Potter (Renal Nonfunction) Syndrome. *A.J.Dis.Child.* 131: 672-674 (1977)
260. Queenan, J.T.: Modern Management of the Rh Problem. Hagerstown 1977
261. Queenan, J.T., Gadow, E.C.: Amniography for Detection of Congenital Malformations. *Obstet.Gynecol.* 35: 648-657 (1970)
262. Redwine, F., Petres, R.E.: Fetal Surgery - Past, Present and Future. *Clin.Perinatol.* 10: 399-410 (1983)
263. Redwine, F. O., Petres, R.E., Cruikshank, D.P.: Reversal of Polyhydramnios by Drainage of a Fetal Renal Cyst. A Case Report. *J.Reprod.Med.* 28: 421-423 (1983)
264. Reed, M.F.: Ultrasound in Diagnosing Hydrocephalus. *Br.Med.J.* 3: 762 (1972)
265. Rivard, G., Motoyama, E.K., Acheson, F.M., Cook, C.D., Reynolds, E.O.R.: The relation between maternal and fetal oxygen tensions in sheep. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 97: 925-930 (1967)
266. Roberts, C.: Intrauterine Diagnosis of Omphalocele. *Radiology* 127: 762 (1978)
267. Rodeck, C.H., Kemp, J.R., Holman, C.A., Whitmore, D.N., Karnicki, J., Austin, M.A.: Direct Intravascular Fetal Blood Transfusion by Fetoscopy in Severe Rhesus Isoimmunisation. *Lancet* I: 625-627 (1981)
268. Rodeck, C.H., Nikolaides, K.H.: The Use of Fetoscopy for Prenatal Diagnosis and Treatment. *Semin.Perinatol.* 7: 118-124 (1983)
269. Rose, J.: The ultrasound diagnosis of fetal neural tube anomalies. *Ann.Radiol.* 20: 19-24 (1977)
270. Rosenkrantz, J.G., Simon, R.C., Carlisle, J.H.: Fetal Surgery in Pig with a Review of Other Mammalian Fetal Technics. *J.Pediatr.Surg.* 3: 392-397 (1968)

271. Rubenstein, M., Meier, R., Bernstein, J.: Congenital anomalies of the urinary tract system. I. A postmortem survey of developmental anomalies and acquired congenital lesions in a children's hospital. *J.Pediatr.* 58: 356-366 (1961)
272. Russell, J.G.B.: Radiology in the Diagnosis of Fetal Abnormalities. *J.Obstet.Gynaecol.Br.Commonw.* 76: 345-350 (1969)
273. Sabbagha, R.E., Shkolnik, A.: Ultrasound Diagnosis of Fetal Abnormalities. *Semin.Perinatol.* 4: 213-227 (1980)
274. Samberg, I., Gonen, R., Levitan, Z., Sharf, M.: Early Vaginal Delivery of Hydrocephalus After Transabdominal Encephalocentesis. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 20: 227-229 (1982)
275. Santoro, S., Pickard, L.R., Wilson, S., Olson, J., Haller, J.A.: The Biologic Response to Standard Suture Materials in the Skin of Fetal Rabbits. *J.Surg.Res.* 33: 258-264 (1982)
276. Santos-Ramos, R., Duenhoelter, J.H.: Diagnosis of Congenital Fetal Abnormalities by Ultrasonography. *Obstet.Gynecol.* 45: 279-283 (1975)
277. Sarda, P., Bard, H., Teasdale, F., Grignon, A.: The importance of an antenatal ultrasonographic diagnosis of correctable fetal malformations. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 147: 443-445 (1983)
278. Sauvage, P., Bientz, J., Nizand, I., Bellocq, J.P.: Chirurgie urologique intra-utérine chez la brebis. Mise au point d'un protocole expérimental. *Chir.Pédiatr.* 24: 80-82 (1983)
279. Shaaps, J.P., Thoumsin, H., Lambotte, R.: Mise en place intra-utérine d'une dérivation néphro-amniotique. *Ann.Radiol.* 26: 441-443 (1983)
280. Shaaps, J.P., Thoumsin, H., Lambotte, R.: Intrauterine unilateral nephrostomy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 146: 105-106 (1983)
281. Schärli, A.F.: Kongenitale Zwerchfellhernien. *Z.Kinderchir.* 38: 19-22 (1983)
282. Schmidt, W., Gabelmann, J., Garoff, L., Kubli, F.: Ultrasonographische Diagnose einer Omphalozele im ersten Schwangerschaftsdrittel. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 41: 562-565 (1981)
283. Schmidt, W., Kraft, K., Hager, H.D., Schleiermacher, E., Kubli, F.: Ultrasonographic diagnosis of lymphatic system abnormalities prior to 20 weeks of pregnancy. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 14: 163-170 (1982)
284. Schmidt, W., Schroeder, I.M., Buchinger, G., Kubli, F.: Genetics, pathoanatomy and prenatal diagnosis of Potter I syndrome and other urogenital tract diseases. *Clin.Genet.* 22: 105-127 (1982)

285. Seeds, A.E., Kock, H.C., Myers, R.E., Stolte, L.A.M., Hellegers, A. E.: Changes in rhesus monkey amniotic fluid pH, pCO₂, and bicarbonate concentration following maternal and fetal hypercarbia and fetal death in utero. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 97: 67-75 (1965)
286. Seelen, J., van Kessel, H., Eskes, T., van Leusden, H., Been, J., Evers, J., van Gent, I., Peeters, L., van der Velden, W., Zonderland, F.: A new method of exchange transfusion in utero. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 95: 872-876 (1966)
287. Seppälä, M.: Increased Alpha Fetoprotein in Amniotic Fluid Associated With Congenital Esophageal Atresia of the Fetus. *Obstet.Gynecol.* 42: 613-614 (1973)
288. Shalev, J., Frankel, Y., Avigad, I., Mashiach, S.: Spontaneous intestinal perforation in utero: Ultrasonic diagnostic criteria. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 144: 855-857 (1982)
289. Shaw, M.W.: The Potential Plaintiff, Preconception and Prenatal Torts. In: Milusky, A., Annas, G.J. (Herausgeber): *Genetics and the Law II*. S. 225-232. London 1980
290. Shawker, I.H., Schwartz, R.M.: Ultrasound Appearance of a Malignant Fetal Brain Tumor. *JCU* 11: 35-36 (1983)
291. Sherman, N.J., Asch, M.J., Isaacs, H., Jr, Rosenkrantz, J.G.: Experimental Gastroschisis in the Fetal Rabbit. *J.Pediatr. Surg.* 8: 165-169 (1973)
292. Silverstein, A.M., Prendergast, R.A., Kraner, K.L.: Fetal Response to Antigenic Stimulus. IV. Rejection of Skin Homografts by the Fetal Lamb. *J.Exp.Med.* 119: 955-964 (1964)
293. Sittner, A.: Bauchschwangerschaft beim Kaninchen. *Arch.Gynaekol.* 69: 688-701 (1903)
294. Smythe, A.R.: Ultrasonic detection of fetal ascites and bladder dilatation with resulting prune belly. *J.Pediatr.* 98: 978-980 (1981)
295. Soifer, S.J., Morin, F.C., Roman, C., Heymann, M.A.: Prostaglandin D₂ (PG D₂) Decreases Hypoxic Pulmonary Hypertension in Newborn Lambs. *Pediatr.Res.* 15: 682 (1981)
296. Somasundaram, K., Prathap, K.: Intra-Uterine Healing of Skin Wounds in Rabbit Fetuses. *J.Pathol.* 100: 81-86 (1970)
297. Sondheimer, H.M.: The Fetus is the Only Patient. *Hastings Cent.Rep.* 13: 50 (August 1983)
298. Srouji, M.N., Buck, B., Downes, J.J.: Congenital Diaphragmatic Hernia: Deleterious Effects of Pulmonary Interstitial Emphysema and Tension Extrapulmonary Air. *J.Pediatr.Surg.* 16: 45-54 (1981)

299. Starrett, R.W., deLorimier, A.A.: Congenital Diaphragmatic Hernia in Lambs: Hemodynamic and Ventilatory Changes With Breathing. *J.Pediatr.Surg.* 10: 575-582 (1975)
300. Stewart, A., Kneale, G.W.: Radiation Dose Effects in Relation to Obstetric X-Rays and Childhood Cancers. *Lancet* I: 1185-1188 (1970)
301. Stone, H.H., Wilkinson, A.W.: Experimental Production of Rectal Stenosis and Alresia in the Rabbit. *J.Pediatr.Surg.* 18: 89-90 (1983)
302. Stratmeyer, M.E., Christman, C.L.: Biological Effects of Ultrasound. *Women Health* 7: 65-81 (1982)
303. Sunder, T.R.: Correspondence: Antenatal Treatment of Hydrocephalus. *N.Engl.J.Med.* 305: 403 (1981)
304. Suzuki, K., Plentl, A.A.: Intrauterine catheterization of ureters of the primate fetus. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 102: 976-981 (1968)
305. Suzuki, K., Plentl, A.A.: Chronic implantation of instruments in the neck of the primate fetus for physiologic studies and production of hydramnions. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 103: 272-281 (1969)
306. Sweeney, I., Hyun Kang, B., Lin, P., Giovaniello, J.: Posterior Urethral Obstruction Caused by Congenital Urethral Valve. *NY.State.J.Med.* 81: 87-89 (1981)
307. Symchych, P.S., Winchester, P.: Potter's Syndrome. Animal Model: Amniotic Fluid Deficiency and Fetal Lung Growth in the Rat. *Am.J.Pathol.* 90: 779-782 (1978)
308. Tanagho, E.A.: Surgically Induced Partial Urinary Obstruction in the Fetal Lamb. *Invest.Urol.* 10: 19-52 (1972)
309. Thomas, I.T., Smith, D.W.: Oligohydramnions, cause of the nonrenal features of Potter's Syndrome, including pulmonary hypoplasia. *J.Pediatr.* 84: 811-814 (1974)
310. Thomasson, B.H., Esterly, J.R., Ravitch, M.M.: Morphologic Changes in the Fetal Rabbit Kidney After Intrauterine Urethral Ligation. *Invest.Urol.* 8: 261-272 (1970)
311. Thomasson, B.H., Ravitch, M.M.: Fetal surgery in the rabbit. *Surgery* 66: 1092-1102 (1969)
312. Touloukian, R.J., Hobbins, J.C.: Maternal Ultrasonography in the Antenatal Diagnosis of Surgically Correctable Fetal Abnormalities. *J.Pediatr.Surg.* 15: 373-377 (1980)
313. Towell, M.E., Gregg, J.R., Salvador, H.S., Solvonuk, P.F.: Intraperitoneal Blood Transfusion in the Fetal Lamb. In: Adamsons, K. (Herausgeber): *Diagnosis and Treatment of Fetal Disorders*. S. 272-278. New York 1968.

314. Turley, K., Vlahakes, G.J., Harrison, M.R., Messina, L., Hanley, F., Uhling, P.N., Ebert, P.A.: Intrauterine Cardiothoracic Surgery: The Fetal Lamb Model. *Ann.Thorac.Surg.* 34: 422-426 (1982)
315. Valenti, C., Kassner, E.G., Yermakov, V., Cromb, E.: Antenatal diagnosis of fetal ovarian cyst. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 123: 216-219 (1975)
316. Vallancien, G.: La fonction rénale foetale. *Revue de la littérature. J.Urol.Nephrol.* (Paris) 84: 409-414 (1978)
317. Vallancien, G., Beurton, D., Gonties, D., Cukier, J.: Place de la chirurgie foetale en urologie. *J.Urol.*(Paris) 88: 135-136 (1982)
318. Vallancien, G., Beurton, D., Szemat, R., Raust, J.V., Gonties, D., Gubler, M.C., Habib, R., Cukier, J.: Etude expérimentale comparée de conséquences rénales du reflux vésico-urétérale chez le foetus de brebis. *J.Urol.*(Paris) 88: 27-30 (1982)
319. Vallancien, G., Dumez, Y., Aubry, M.C., Henrion, R., Kuss, R.: Percutaneous Nephrostomy in Utero. *Urology* 20: 647-649 (1982)
320. Venes, J.L.: Management of Intrauterine Hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 58: 793-794 (1983)
321. Vinters, H.V., Murphy, J., Wittmann, B., Norman, M.G.: Intracranial Teratoma: Antenatal Diagnosis and Management at 31 Weeks' Gestation by Ultrasound. *Acta Neuropathol.*(Berl) 58: 233-236 (1982)
322. Vintzileos, A.M., Nochimson, D.J., Walzak, M.P., Conard, F.U., Lillo, N.L.: Unilateral fetal hydronephrosis: Successful in utero surgical management. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 145: 885-886 (1983)
323. Vlahakes, G.J., Turley, K., Uhlig, P.N., Verrier, E.D., Hoffman, J.I.E.: Experimental Model of Congenital Right Ventricular Hypertrophy Created by Pulmonary Artery Banding in Utero. *Surg.Forum* 32: 233-236 (1981)
324. de Vore, G.R., Donnerstein, R.L., Kleinman, C.S., Platt, L.D., Hobbins, J.C.: Fetal echocardiography. II. The diagnosis and significance of a pericardial effusion in the fetus using real-time-directed M-mode ultrasound. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 144: 693-700 (1982)
325. Weinstein, L., Anderson, F.C., Finley, P.R., Lichti, D.A.: The In Utero Management of Urinary Outflow Tract Obstruction. *JCU* 10: 465-468 (1982)
326. Weller, R.O., Mitchell, R., Griffin, R.L., Gardener, M.J.: The Effects of Hydrocephalus upon the Developing Brain. *J.Neurol.Sci.* 36: 382-402 (1978)
327. Weller, R.O., Shulman, K.: Infantile hydrocephalus: clinical, histological, and ultrastructural study of brain damage. *J.Neurosurg.* 36: 255-265 (1972)

328. Weller, R.O., Wiśniewsky, H., Shulman, K., Terry, R.D.: Experimental Hydrocephalus in Young Dogs: Histological and Ultrastructural Study of the Brain Tissue Damage. *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 30: 613-626 (1971)
329. Wells, L.J.: A method for subjecting fetal rats to laparotomy and repeated subcutaneous injections. *Anat.Rec.* 94: 530 (1946)
330. Wells, L.J.: Subjection of Fetal Rats to Surgery and Repeated Subcutaneous Injections: Method and Survival. *Anat.Rec.* 108: 309-332 (1950)
331. Westberg, J.A., Margolis, A.J.: Amniotic fluid evaluation and intra-uterine transfusions for erythroblastosis fetalis. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 92: 583-591 (1965)
332. Wiesenhaan, P.F.: Fetography. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 113: 819-822 (1972)
333. Wilson, R.L., Shaub, M.S., Cetrulo, C.J.: The Antepartum Findings of Conjoined Twins. *J.C.U.* 5: 35-39 (1977)
334. Wisniewsky, H., Weller, R.O., Terry, R.D.: Experimental Hydrocephalus Produced by the Subarachnoid Infusion of Silicone Oil. *J.Neurosurg.* 31: 10-14 (1969)
335. Wladimiroff, J.W.: Effect of Furosemid on Fetal Urine Production. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 82: 221-224 (1975)
336. Wladimiroff, J.W.: Intrauterine Visualisierung mit real-time-Ultraschall. *Ultraschall* 1: 72-83 (1980)
337. Wladimiroff, J.W., Campbell, S.: Fetal Urine-Production Rates in Normal and Complicated Pregnancy. *Lancet* I: 151-154 (1974)
338. Wladimiroff, J.W., Molenaar, J.C., Niermeijer, M.F., Stewart, P.A., van Eyck, J.: Prenatal diagnosis and management of omphalocele. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 16: 19-23 (1983)
339. Wohl, M.E.B., Griscom, N.I., Strieder, D.J., Schuster, S.R., Treves, S., Zwerdling, R.G.: The lung following repair of congenital diaphragmatic hernia. *J.Pediatr.* 90: 405-414 (1977)
340. Wolff, B.: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung extra-uteriner Schwangerschaften und über die Möglichkeit operativer Eingriffe beim lebenden Säugetierfetus. *Beitr.z.path.Anat.u.z.allg.Path.* 65: 423-486 (1919)
341. Yarnell, R., Tweed, W.A., Sitar, D.: The effect of Halothane anaesthesia on the asphyxiated foetal lamb in utero. *Can.Anaesth. Soc.J.* 30: 474-479 (1983)
342. Zemlyn, S.: Prenatal Detection of Esophageal Atresia. *JCU* 9: 453-454 (1981)

Lebenslauf

5. Juni 1960	geboren in München als zweites von vier Kindern des Chemikers Prof.Dr. Franz Baumgärtner und seiner Ehefrau Edith Baumgärtner, geb. Götz.
1967 - 1968	Grundschule Gräfelfing bei München
1968 - 1970	Grundschule Grötzingen bei Karlsruhe
1970 - 1979	Markgrafen-Gymnasium Karlsruhe-Durlach
Mai 1979	Abitur
WS 1979/80	Beginn des Humanmedizinstudiums an der LMU München
August 1981	Physikum
März 1983	1. Staatsexamen
März 1985	2. Staatsexamen
Mai 1986	3. Staatsexamen

